(19) 世界知的所有権機関 国際事務局



- 1895 8000 1 1000 1 1000 1 1000 1 1000 1 1000 1 1000 1 1000 1 1000 1 1000 1 1000 1 1000 1 1000 1 1000 1 1000

(43) 国際公開日 2001 年3 月29 日 (29.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号 WO 01/21615 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 401/04, 409/04, 417/04, 403/04, 405/04, 401/14, 409/14, 405/14, 413/04, 451/00, 451/02, 451/14, 453/02, 417/14, 487/04, A61K 31/4439, 31/454, 31/4184, 31/427, 31/4709, 31/497, 31/498, 31/506, 31/501, 31/4375, 31/4545, 31/4725, 31/428, 31/423, 31/517, 31/502, A61P 43/00, 29/00

(21) 国際出願番号:

PCT/JP00/06319

(22) 国際出願日:

2000年9月14日(14.09.2000)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

JP

(30) 優先権データ:

特願平11/264431 1999年9月17日(17.09.1999) 特願2000/170715 2000年6月7日(07.06.2000)

- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内 製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本 町二丁目3番11号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高山和久 (TAKAYAMA, Kazuhisa) [JP/JP]. 古賀祐司(KOGA, Yuji) [JP/JP]. 増田直之 (MASUDA, Naoyuki) [JP/JP]. 宮嵜洋二 (MIYAZAKI, Yoji) [JP/JP]. 木村武徳 (KIMURA, Takenori) [JP/JP]. 永嶋信也 (NA-GASHIMA, Shinya) [JP/JP]. 岡本芳典 (OKAMOTO,

Yoshinori) [JP/JP]. 岡田要平 (OKADA, Yohei) [JP/JP]. 竹内 誠 (TAKEUCHI, Makoto) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

- (74) 代理人:長井省三,外(NAGAI, Shozo et al.); 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株 式会社 特許部内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

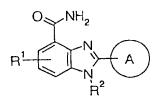
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される 各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語 のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: ベンゾイミダゾール誘導体



(I)

$$R^{1}$$
 R^{1}
 R^{2}
 R^{2}
 R^{2}

(11)

01/21615

(57) Abstract: Compounds useful in the treatment of various PARP-related diseases, which are benzimidazole derivatives having heterocyclic groups at the 2-position and carbamoyl at the 4-position as represented by general formula (I) or (II) or salts thereof, wherein R^1 is H, lower alkyl, or the like; R^2 is H, lower alkyl, or the like; and A is an optionally substituted heterocyclic group or the like.

(57) 要約:

PARPが関与する種々の疾患の処置に用いることができる化合物の提供。下記式(I)又は(II)で表される、2位にヘテロ環基、4位にカルバモイル基を有するベンズイミダゾール誘導体又はその塩。

(式中の記号は以下の意味を有する。

R¹: H、低級アルキル等

R1: H、低級アルキル等

A: 置換基を有していてもよいヘテロ環基等。)

明 細 書

ベンゾイミダゾール誘導体

技術分野

本発明は、医薬、特に PARP 阻害剤として有用なベンゾイミダゾール誘導体に関する。

背景技術

リウマチ様関節炎(慢性関節リウマチ、rheumatoid arthritis: RA)は再燃と寛解を繰り返す多発性関節炎で、関節破壊をきたし、関節外症状を伴い、ときに生命を脅かす疾患である。RA の特徴としては(1)単核球の浸潤、(2)滑膜細胞の増殖、(3)その結果としての組織破壊が挙げられる。そのため薬物治療の目的は、関節機能の保持及び X 線により観測される骨破壊の防止である。

ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(Poly (ADP-ribose) polymerase: PARP)は 113 kDa の核内酵素である。PARP の N 末端に存在する 2 箇所の Zn フィンガー・モチーフが DNA 鎖の損傷を認識し、その近傍のヒストンや DNA トポイソメラーゼ I、 II を含む様々な核タンパクにニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (nicotinamide adenine dinucleotide: NAD) の ADP-リボース部を重合していく反応を司ることが 知られている。そのため過剰な PARP の活性化は細胞内 NAD 及び ATP 含量を枯渇 させ細胞死へと導くと考えられている(J. Clin. Invest., 77, 1312-1330 (1986))。

様々な炎症性疾患において NO や活性酸素、あるいはこれらの反応生成物であるペルオキシニトリトは組織障害を引き起こす強力なメディエーターであることは広く知られている。この組織障害は、NO、活性酸素、ペルオキシニトリトによって生じた DNA 鎖の損傷を PARP が認識・活性化し、エネルギー枯渇を招いた結果であると考えられている(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93 1753-1758 (1996))。またPARP の活性化を阻害することにより炎症時の細胞浸潤が強く抑制されることも明らかとなっている(J. Exp. Med., 186, 1041-1049 (1997)、Immunology, 93, 96-101 (1998))。

RA 患者において、関節液細胞では活性酸素産生能が亢進していること(Z. Rheumatol., 46, 227-232 (1987))、関節液および血清中の NO_2 イオン量が著明に増加していること(Ann. Rheum. Dis., 51, 1219-1222 (1992))、末梢単核球において DNA鎖の損傷が増加していること(Ann. Rheum. Dis., 51, 8-12 (1992))、NAD 含量が減少していること(Int. J. Clin. Pharm. Res., 14, 57-63 (1994))等の事実から、PARPの活性化が示唆されており、その結果として細胞浸潤や組織破壊が引き起こされていると考えられている。

従って、PARP 阻害剤は RA をはじめとする炎症性疾患の治療薬として有用であると考えられる。

PARP 阻害活性を示すベンゾイミダゾール誘導体としては、WO97/04771 号公報に下記化合物、

(式中、R及びR'は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、置換されていても良いアリール又は置換されていても良いアラルキル基をそれぞれ示す。)及び、WO00/26192号公報に下記化合物、

(式中の記号は当該公報参照。)

が報告されている。これらベンゾイミダゾール誘導体はベンゾイミダゾールの2位の環基はフェニル基に限定されている。そして、これらのPARP阻害活性はなお不充分であった。

従って、PARP 阻害剤は RA をはじめとする炎症性疾患の治療薬として優れた効果を期待できるものの、現状では阻害活性の点で十分満足できる PARP 阻害剤は見出されておらず、優れた阻害活性を有する新規な PARP 阻害剤の開発が切望されて

いる。

なお、4位にカルバモイル基及び2位にヘテロ環を含む環基を有する下記ベンゾイミダゾール誘導体が報告されている(J. Med. Chem., 33, 814-819 (1990))が、当該化合物の用途については抗腫瘍活性のみが報告され、PARPへの作用については開示も示唆もされていない。

(式中、R は、フェニル、2-フリル、2-チエニル、3-チエニル、又は 2-ピロリル基等を示す。)

発明の開示

本発明者等は、PARP を阻害する化合物につき鋭意検討した結果、4位に無置換のカルバモイル基及び2位にヘテロ環基を有するベンゾイミダゾール誘導体が良好な PARP 阻害活性を有し、PARP の関与する疾患の予防、治療若しくは診断薬として有用であることを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明によれば、下記一般式(I)又は(II)で示されるベンゾイミダゾール誘導体(以下、「本発明化合物」と称する。)又はその製薬学的に許容され得る塩、並びにこれらの1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬、特に PARP 阻害剤が提供される。

(式中の記号は以下の意味を有する。

 $R^1: H$ 、低級アルキル、ハロゲン又はハロゲンで置換された低級アルキル基、

 $R^2: H$ 、低級アルキル又は CO-低級アルキル基、

A:置換基を有していてもよいヘテロ環基、但し、該ヘテロ環が含窒素非芳香属へ

テロ環の場合、該ヘテロ環は G¹ 群から選択される基を 1~4 個有する、

 G^1 群:式(i)ー X^0 ー Y^2 ー Z^1 、(ii)ー X^0 ー Y^3 ー R^5 、(iii)ー X^0 ー Y^5 ー Z^2 、(iv)ー X^1 ー Y^1 ー Z^1 、(v)ー X^1 ー Y^4 ー Z^3 、(vi)ー X^1 ー Y^5 ー Z^2 、(vii)ー X^2 ー Z^4 で表される基、

X⁰:結合、

 $X^{1}: C_{1-8}$ アルキレン又は $CO-C_{1-7}$ アルキレン、

 $X^2: C_{9-12}$ アルキレン、 $CO-C_{8-12}$ アルキレン、 C_{2-12} アルケニレン、 C_{2-12} アル キニレン、 $CO-C_{2-12}$ アルケニレン又は $CO-C_{2-12}$ アルキニレン、

 Y^1 : CO、N(R^3)、CON(R^3)又は結合、

 $R^3: H$ 、低級アルキル又は CO-低級アルキル基、

 $Y^2: CO_2$ 又は Y^1 に記載の基、

 $Y^3: O, S, N(R^3)CO, O-CONH, NHCO₂, NHCONH, NHCSNH, CONHNH, NHNHCO, O-COCO₂, O-COCONH, NHCOCO₂, NHCOCONH, C(NH)NH, C(N-CN)NH, NHC(NH)NH, NHC(N-CN)NH, SO₂-O, SO₂NH, SO₂NHNH <math>\mathbb{Z}$ \mathbb{Z} P(O)(OR³)O,

 $Y^4: CO₂$ 又は Y^3 に記載の基、

 Y^5 : SO、SO₂、O-CO、N(R³)CO₂、NHSO₂又はNHNHSO₂、

 $Y^6: Y^1$ 又は Y^4 に記載の基、

Z¹: 環原子である炭素原子で結合する置換基を有していてもよいヘテロ環基、

Z²:置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシ クロアルキル、置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有してい てもよいヘテロ環基、

 $Z^3: H 又は Z^2 に記載の基。$

以下同様。)

以下、本発明について詳細に説明する。

本明細書中、「アルキル」、「アルキレン」、「アルケニレン」及び「アルキニレン」とは、直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖を意味する。「低級」とは、炭素数1~6個を意味し、「低級アルキル」として、好ましくは炭素数1~4の低級アルキル基であり、より好ましくは、メチル、エチル及びイソプロピル基である。「アル

ケニレン」は、アルキル鎖の任意の位置に1個以上の二重結合を有することを意味 し、「アルキニレン」は、アルキル鎖の任意の位置に1個以上の三重結合を有する ことを意味する。

「ハロゲン」は、F、CI、Br 及び I を示し、好ましくは、F、CI 及び Br である。

「ハロゲンで置換された低級アルキル基」としては、好ましくはフルオロメチル、 トリフルオロメチル及びトリフルオロエチル基である。

「シクロアルキル基」は、好ましくは炭素数3万至8個のシクロアルキル基であ り、更に好ましくはシクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチル基である。

「アリール基」は、好ましくは炭素数 6 乃至 1 4 個の単環乃至 3 環式アリール基である。更に好ましくは、フェニル及びナフチル基である。また、フェニル基に 5 乃至 8 員のシクロアルキル環が縮環し、例えば、インダニル又はテトラヒドロナフチル基を形成していても良い。

「ヘテロ環基」とは、環原子として O、S 及び N から選択されるヘテロ原子を1 乃 至4個含有する5乃至8員の単環乃至三環式ヘテロ環基を示す。環原子である任意の 炭素原子がオキソ基で置換されていてもよく(オキソ基より誘導される1,3-ジオキ ソラン環等のアセタール体を含む)、S 又は N が酸化されオキシドを形成しても良い。 該ヘテロ環基は、架橋されていてもよく、また、スピロ環を形成しても良い。好まし くは、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フリル、チエニル、 ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラ ニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾ リル、キノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル、ピロリジニル、 ピペリジル、モルホリニル、ピペラジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、 ホモピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、クロマニル、 ジオキソラニル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ ン-3-イル、3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、2-アザトリシクロ[3.3.1.1 3,7]デカン-4-イル、1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン -2-イル、1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル、1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル、3-アザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル、2-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル、2-ア ザスピロ[4.4]ノナン-7-イル及び8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル基等が挙げられる。

更に好ましくは、ピリジル、ピラジニル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピロリジニル、ピペリジル及び 8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル基等である。

「含窒素非芳香属へテロ環基」とは、環原子として少なくとも1つのNを有し、 更にO又はS原子を1個有してもよいヘテロ環基であって、芳香属性を示さないへ テロ環基を示す。環原子である任意の炭素原子がオキソ基で置換されていてもよい。 好ましくは、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、ピペラジニル、ピラゾリ ジニル、イミダゾリジニル及びホモピペラジニル基であり、更に好ましくはピロリ ジニル及びピペリジル基である。

「環原子である炭素原子で結合するヘテロ環基」とは、隣接するリンカーである Y^1 又は Y^2 で示される基と結合する環原子が炭素原子であるヘテロ環基を示す。例 えば、1-ピペリジルは含まないが、2-、3-又は 4-ピペリジルは包含する。

Aにおける「置換基を有していてもよいヘテロ環」の置換基としては、これらの環の置換基として用いることができる基であれば特に制限はなく、これらの置換基を $1\sim4$ 個有していてもよい。置換基として好ましくは、下記 G^0 群に示される基であり、該 G^0 群は前記 G^1 群を包含する。

 G^0 群:式-X-Y-Zで表される基。

式中、X は、結合、 C_{1-12} アルキレン、 C_{2-12} アルケニレン、 C_{2-12} アルキニレン、 $C_{0}-C_{1-12}$ アルキレン、 $C_{0}-C_{2-12}$ アルケニレン又は $C_{0}-C_{2-12}$ アルキニレンを、 Y は、結合、 C_{0} 、 C_{0}

ルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよ いアリール又は置換基を有していてもよいヘテロ環基であり、X が C9-C12 アル キレン、 C_2 - C_{12} アルケニレン又は C_2 - C_{12} アルキニレンの場合、Y は結合、O、S又は $N(R^3)$ 、かつ、ZはH、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を 有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール又は置 換基を有していてもよいヘテロ環基である。G⁰群の置換基として更に好ましく は、式-X-Y-Z において、X が C_1-C_8 アルキレンかつ Y が結合の場合、Z は 置換基を有していてもよいヘテロ環基であり、X が C_1 - C_8 アルキレンかつ Y が O 又は S の場合、Z は置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有し ていてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール又は置換基 を有していてもよいヘテロ環基であり、Xが C9-C12 アルキレン、C2-C12 アルケ ニレン又は C_2 - C_{12} アルキニレンの場合、Y は結合、O、S 又は $N(R^3)$ 、かつ、Z は H、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシ クロアルキル、置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有していても よいヘテロ環基が好ましい。 G^0 群の置換基として特に好ましくは、式-X-Y-Zにおいて、XがC1-C8アルキレンかつYが結合の場合、Zは置換基を有して いてもよいヘテロ環基であり、XがC₁-C₈アルキレンかつYがO又はSの場合、 Zは置換基を有していてもよいアリール基であり、Xが C_9 - C_{12} アルキレン、 C_2 - C_{12} アルケニレン又は C_2 - C_{12} アルキニレンの場合、Y は結合、かつ、Z は置換基を 有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアリール基が好ま しい。上記 G^0 群の好ましい範囲は G^1 群にも適用される。

「置換基を有していてもよい低級アルキル基」の置換基としては、置換基として用いることができる基であれば特に制限はないが、好ましくは、ハロゲン、OH、O $-C_{1-20}$ 炭化水素基、SH、 $S-C_{1-20}$ 炭化水素基、CO $-C_{1-20}$ 炭化水素基、CO $_2$ H、COO $-C_{1-20}$ 炭化水素基、CONH $_2$ 、CONH-低級アルキル、CON(低級アルキル) $_2$ 、NHCO-低級アルキル、NHCO $_2$ -低級アルキル、NHCONH-低級アルキル、NHCO $_2$ -低級アルキル、NHCONH-低級アルキル、NHCONH $_2$ 、CN 及び NO $_2$ 基からなる群より選択される基である。これらの置換基を $1\sim4$ 個有していてもよい。尚、「 C_{1-20} 炭化水素基」とはアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アルキレン-シ

「置換基を有していてもよいシクロアルキル基」の置換基としては、これらの環の置換基として用いることができる基であれば特に制限はないが、好ましくは、 C_{1-20} 炭化水素基、 $O-C_{1-20}$ 炭化水素基、ハロゲン、ハロゲンで置換された低級アルキル及びオキソ基(オキソ基より誘導される 1,3-ジオキソラン環等のアセタール体を含む)からなる群より選択される基であり、更に好ましくは低級アルキル基である。これらの置換基を $1\sim4$ 個有していてもよい。

「置換基を有していてもよいアリール基」及び「置換基を有していてもよいへテロ環基」の置換基としては、これらの環の置換基として用いることができる基であれば特に制限はないが、好ましくは、 C_{1-20} 炭化水素基、Nロゲン、Nロゲンで置換された低級アルキル、N OH、N O-N C1-20 炭化水素基、N S-N C1-20 炭化水素基、N CON(低級アルキル、N CON(低級アルキル)。N NHCO-低級アルキル、N NHCO2-低級アルキル、N NHCONH のほ級アルキル、N (低級アルキル、N NHCO2 を N NHCONH のなる群より選択される基であり、更に好ましくは、低級アルキル、N ののできる群より選択される基であり、更に好ましくは、低級アルキル、N ののできるである。これらの置換基を 1 で 4個有していてもよい。

本発明における好ましい化合物は、R¹としてはH、低級アルキル又はハロゲン、R²としてはH又は低級アルキル、Aとしてはピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、キナゾリニル、キノキサリ

ニル、シンノリニル、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、ピペラジニル、 ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ホモピペラジニル、テトラヒドロフラニル、 テトラヒドロピラニル、クロマニル及びジオキソラニル基から選択されるヘテロ環 基であり、該ヘテロ環基は置換基を有していてもよい。該ヘテロ環基の置換基とし て好ましくは、ノニル基、ウンデシル基、フェニルエチル基、フェニルブチル基、 ヘプテニル基、フェニルエテニル基、フェニルプロペニル基、4-メトキシフェニル プロペニル基、フェノキシエチル基、2-クロロフェノキシエチル基、フェノキシプ ロピル基、2-クロロフェノキシプロピル基、2-シアノフェノキシプロピル基、2-ブ ロモフェノキシプロピル基、2-トリフルオロメチルフェノキシプロピル基、2-メチ ルフェノキシプロピル基、2-ニトロフェノキシプロピル基、2-メトキシカルボニル フェノキシプロピル基、2,6-ジクロロフェノキシプロピル基、3-クロロフェノキシ プロピル基、3-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)オキシプロピル基、4-トリフルオロメチルフェノキシプロピル基、4-ブロモフェノキシプロピル基、4-二 トロフェノキシプロピル基、4-メトキシフェノキシプロピル基、4-メチルフェノキ シプロピル基、フェノキシブチル基、フェノキシペンチル基、フェニルチオプロピ ル基、テニルプロピル基、ピリジルプロピル基、メチルチアゾリルエチル基、ヘキ シルアミノ基、シクロヘキシルメチルアミノ基、フェネチルアミノ基、フェニルプ ロピルアミノ基、フェノキシエチルアミノ基、ベンジルオキシ基、フェニルプロピ ルオキシ基、ベンジルチオ基、フェネチルチオ基、フェニルプロピルチオ基である。

本発明化合物の内、最も好ましい化合物としては以下の化合物が挙げられる: 2-(チオフェン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-(2-メトキシピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-(2-エチルアミノピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-(1-ノニルピペリジン-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-{1-[3-(チオフェン-2-イル)プロピル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-[1-(2-フェノキシエチル)ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-[1-(3-フェノキシプロピル)ピペリジン-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-{1-[3-(2-クロロフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキ

サミド、2-{1-[3-(2-ブロモフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミ ダゾール-4-カルボキサミド、2-{1-[3-(2-シアノフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-{1-[3-(2-トリフルオロメチルフ ェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、 2-{1-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール -4-カルボキサミド、2-{1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-{1-[3-(3-クロロフェノキシ)プロピル]ピ ペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-{1-[3-(4-クロロフェ ノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、 2-{1-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾ イミダゾール-4-カルボキサミド、2-{1-[3-(4-ブロモフェノキシ)プロピル]ピペリジ ン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-{1-[3-(4-ニトロフェノキ シ)プロピル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-{1-[3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-{1-[3-(4-メチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベ ンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-[1-(4-フェノキシブチル)ピペリジン-4-イ ル]-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-[1-(3-フェニルチオプロピル)ピペ リジン-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-[1-(3-フェニル-2-プロ ペン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド。

本発明化合物は、 R^2 がHである場合、一般式(I)及び(II)で示される化合物は平衡にある。本発明はそれら平衡の関係にある化合物を包含する。

本発明化合物は、置換基の種類によっては幾何異性体や互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物をも包含する。また、本発明化合物は不斉炭素原子を有する場合があり、不斉炭素原子に基づく異性体が存在しうる。本発明にはこれら光学異性体の混合物や単離されたものを包含する。また、本発明には、本発明化合物を放射性同位元素でラベル化した化合物も包含する。

また、本発明化合物には、薬理学的に許容されるプロドラッグも含まれる。薬理 学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で本発

明の NH_2 、OH、 CO_2H 等に変換できる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、 $Prog.\ Med.$, 5, 2157-2161 (1985)や「医薬品の開発」(廣川書店、1990年)第7巻 分子設計 163-198 に記載の基が挙げられる。

更に、本発明化合物は、酸付加塩又は置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容され得る塩である限りにおいて本発明に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。さらに、本発明は、本発明化合物及びその製薬学的に許容され得る塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

(製造法)

本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基(容易に当該官能基に転化可能な基)に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシル基等であり、それらの保護基としては例えばグリーン(Greene)及びウッツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis(第2版)」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

以下、本発明化合物の代表的な製造法を一般式(I)について説明するが、一般式(II)で示される化合物も、対応する原料を使用することで同様に製造することができる。

第1製法

$$\begin{array}{c|c}
O & OR \\
R^{1} & & \\
N & A
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
O & NH_{2} \\
R^{1} & & \\
N & A
\end{array}$$

$$(III)$$

$$(I)$$

(式中、RはH又は低級アルキル基を示す。他の記号は前記の意味を有する。) 第1製法(R=低級アルキル基の場合)

本製法は、エステル化合物である(III)をアンモニアと反応させアミド化し、本発明化合物(I)を製造する方法である。反応は水、メタノール、エタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、テトラヒドロフラン(THF)等の反応に不活性な溶媒中または無溶媒中、室温乃至加熱下で行われる。場合により加圧下にて行うのが反応に有利な場合がある。

第2製法 (R=Hの場合)

本製法は、カルボン酸化合物である(IIIa)を縮合剤(例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIPC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール(CDI)等)、場合によっては、更に添加剤(例えば、N-ヒドロキシスクシンイミド(HONSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)等)の存在下、アンモニアで処理することにより本発明化合物(I)を製造する方法である。カルボン酸化合物(IIIa)がヒドロキシ基、アミノ基等の反応に活性な官能基を有する場合には、これらの官能基を予め保護基で保護しておき、本反応を実施し、所望により、保護基を除去して、本発明化合物(I)を得ることができる。

溶媒としては、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン 化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエ ーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル類、DMF、ジメチルスルホキシド(DMSO)、 ピリジン等の反応に不活性な溶媒が使用できる。これらの溶媒は単独で、又は2種 以上混合して用いることができる。

第3製法(環基A上の置換基又はその側鎖の変換)

本発明化合物を原料として、更に反応に付すことにより、種々の本発明化合物を製造することができる。

(1) 求核置換反応によるアルキル化

OH 基を有する化合物を、塩化チオニル等との反応で得られるアルキルクロリド等のアルキルハライド又は塩化メタンスルホニル又は塩化 p-トルエンスルホニル等との反応で得られる有機スルホン酸エステルとし、求核試薬と反応して使用できる。あるいは、光延反応に付すことによっても製造できる。反応はハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、DMF等の反応に不活性な有機溶媒中または無溶媒下、冷却下~加熱下に行われる。水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムメトキシド、カリウム tert-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

(2) 還元的アルキル化

一級若しくは二級アミンを有する化合物と、ケトンやアルデヒド等のカルボニル 化合物とを反応させることにより、アルキル化を行うことができる。反応は還元的 アルキル化(カルボニル化合物から見れば還元的アミノ化)の常法を用いることがで き、例えば日本化学会編「実験化学講座(第4版)」20巻(1992年)(丸善)等に記載 の方法が挙げられる。

(3) アミド化、スルホンアミド化及びエステル化

カルボン酸若しくはスルホン酸化合物を、縮合剤の存在下あるいはそれらの反応性誘導体を使用することにより製造できる。カルボン酸又はスルホン酸化合物の反応性誘導体は、酸ハライド、酸無水物、活性エステルを示す。反応は、例えば日本化学会編「実験化学講座(第4版)」22巻(1992年)(丸善)等に記載の方法により行うことができる。

(4)カルバマート化及びウレア化

カルボン酸の反応性誘導体とアジ化ナトリウム等のアジ化物塩との反応若しくはアジ化ジフェニルホスホリル(DPPA)との反応によって得られる酸アジドをCurtius 転位することにより、あるいは、一級アミドの Hofmann 転位等により得ら

れるイソシアネート体を、OH 基を有する化合物又はアミン化合物と反応することにより製造できる。

反応は、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、DMF等の反応 に不活性な有機溶媒中又は無溶媒下、冷却下~加熱下に行われる。反応に際しては、 当量若しくは一方を過剰に用いることができる。

原料化合物の製法

本発明化合物の原料化合物(III)及び(IIIa)は、例えば下記合成経路図に示される公知の反応を用いて常法により製造できる。

の OH O OR O OR NH2 エステル化 R¹
$$\times$$
 NH2 \times N

(式中、 L^2 -CO-A はカルボン酸(L^2 =OH)又はその反応性誘導体を示す。他の記号は前記の意味を有する。)

アシル化

本製法はジアミノ安息香酸エステル化合物(V)に化合物(VIc)を反応させてアミド誘導体(VII)を得る方法である。反応は、前記第3製法(3)アミド化、スルホンアミド化及びエステル化の条件を適用して同様に行うことができる。

環化

(環化A) 本製法は一般式(VII)で示されるアミド誘導体を分子内で閉環することによりエステル化合物(III)を得る方法である。反応はハロゲン化炭化水素類、

芳香族炭化水素類、エーテル類等の反応に不活性な有機溶媒中または無溶媒下、触媒量乃至溶媒量の酸を用い、-78℃~0℃の冷却下、冷却下乃至室温下、室温下又は場合によっては室温下乃至加熱下に行われる。用いられる酸としては酢酸、硫酸、塩酸、リン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸などが挙げられる。

(環化 B) 本製法はジアミノ安息香酸化合物(IV)をアルデヒド化合物(VIa)とを酸化的に閉環させカルボン酸化合物(IIIa)を得る方法である。反応は水、アルコール類、アセトニトリル、芳香族炭化水素類、エーテル類などの反応に不活性な溶媒中、ジアミノ安息香酸化合物(IV)とアルデヒド化合物(VIa)とを等モルまたは一方を過剰量として用い、酸化剤の存在下、室温または加熱下で行うことができる。酸化剤としては銅化合物(酢酸銅、塩化銅など)、鉄化合物(酢酸鉄など)、マンガン化合物(二酸化マンガン、過マンガン酸カリウムなど)、クロム化合物(酸化クロムなど)、ルテニウム化合物(テトラプロピルアンモニウムパールテネートなど)、銀化合物(酸化銀など)、セリウム化合物(硝酸セリウムなど)、ジメチルスルホキシド、ベンゾフロキサン、ニトロベンゼン、キノン化合物(クロラニルなど)などが挙げられる。

(環化 C) 本製法はジアミノ安息香酸エステル化合物(V)を一般式(VIb)で示されるカルボン酸化合物と縮合させ、エステル化合物(III)を得る方法である。反応はジアミノ安息香酸エステル化合物(V)とカルボン酸化合物(VIb)とを等モルまたは一方を過剰に用い、硫酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸、無水トリフルオロ酢酸、無水トリフルオロオタンスルホン酸、ポリリン酸等の酸性条件下に行う。好ましくはポリリン酸中、氷冷下~加熱下で行う。

また、ジアミノ安息香酸エステル化合物(V)を、前記(環化 B)に記載の条件に付すことによっても、対応するエステル化合物(III)を製造することができる。エステル化及び加水分解

一般的な、カルボン酸のエステル化・加水分解反応が適用できる。具体的には、 前記「Protective Groups in Organic Synthesis(第2版)」に記載されたカルボキシル 基の保護・脱保護の反応を適用することができる。

その他、前記第3製法に記載のアミド化、スルホンアミド化及びエステル化等の

各反応は原料化合物の製造にも適用可能である。同様の条件を上記原料化合物 (III) に適用することにより、種々の原料化合物を製造することができる。

上記各製法により得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩あるいは水和物など各種の溶媒和物として単離、精製することができる。塩は通常の造塩処理に付すことにより製造できる。

単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行うことができる。

各種異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。例えば、光学異性体は一般的な光学分割法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学異性体は、適当な光学活性な原料化合物より製造することもできる。

産業上の利用可能性

本発明化合物は医薬製剤の活性成分として有用である。特にPARP阻害作用を有するため、PARPの関与する、炎症性疾患(例えば、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、腹膜炎、胸膜炎、腎炎等)、自己免疫疾患(例えば、I型糖尿病等)、虚血再還流障害に伴う疾患(例えば、脳卒中、心筋梗塞、臓器移植等)の予防・治療薬として有用である。

本発明化合物の作用は以下の薬理試験によって確認された。

1. 無細胞系 PARP 阻害活性測定試験 (in vitro)

- 1)試験化合物は所望の濃度を、82.5 mM トリス-HCl (pH 8.0)、50 mM 塩化カリウム、10 mM 塩化マグネシウム、5 mM ジチオスレイトール、 $100 \mu \text{ g/ml}$ ヒストン、26 nM 3 H-NAD および 0.06 unit ヒト組み替え型 PARP を含有している反応液中で25 $^{\circ}$ C、3 時間反応させた。
- 2) 反応液に 100 mM ニコチンアミドを添加することにより反応を停止させた。
- 3) 反応液を 0.5 mg 抗マウス IgG 抗体結合型 SPA ビーズと反応させ Top count (Packard 社) により酵素活性を測定した。
- 4) IC_{50} は PARP の ADP-ribose 重合化活性を 50%阻害する試験化合物濃度として 各化合物について算出した。

実施例 2、1 0、1 3、1 6、2 2、3 9、4 1、5 0、5 3、5 6、6 1、6 3、6 6 7、7 2、9 2 に記載の化合物は、 $7\sim50$ nMの IC_{50} を示した。一方、比較化合物 N'-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-2-(4'-メトキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド(J. Med. Chem., 33, 814-819 (1990), no.21の化合物)は1000 nMで阻害活性を示さなかった。

2. 生細胞系 PARP 阻害活性測定試験 (in vitro)

- 1)J774.1 細胞 (マウス単球/マクロファージ細胞株) を 25 mM HEPES および 10% 牛胎児血清含有 DMEM 培地にて 5×10^5 個/ml に調整し、37^{\odot}、5% CO₂ の条件下で 24 時間培養した。
- 2) 試験化合物は 28 mM 塩化カリウム、28 mM 塩化ナトリウム、2 mM 塩化マグネシウム、0.01%ジギトニン及び 26 nM 3 H-NAD を含む 56 mM HEPES (pH 7.5)溶液にて所望の濃度に調整し、反応溶液とした。
- 3) DMEM 培地を上記反応溶液と置換し、37℃、5%CO2条件下で 15 分培養した。
- 4) 細胞を冷 5%トリクロロ酢酸にて洗浄後、2%SDS、0.1M NaOH により溶解し放射活性を測定した。
- 5) IC_{50} は PARP の ADP-ribose 重合化活性を 50% 阻害する試験化合物濃度として 各化合物について算出した。

本発明化合物は、上記in vitro試験においても良好な阻害活性を示した。

3. ザイモザン誘発腹膜炎 (in vivo)

- 1)6~8 週令雄性 Balb/c マウス(日本チャールスリバー)を実験に供した。
- 2) マウスは試験前日夕方より絶食、自由飲水とした。
- 3)各試験化合物は0.5%メチルセルロースにて懸濁あるいは溶解した。
- 4)各試験化合物懸濁液あるいは溶液を上記 Balb/c マウスに所望の用量となるように $5\,\mathrm{ml/kg}$ にて経口投与した。陰性および陽性対照群には溶媒である 0.5%メチルセルロースを $5\,\mathrm{ml/kg}$ にて投与した。
- 5)ザイモザン(Sigma)は生理食塩水により 0.5 mg/ml となるように懸濁し、化合物の経口投与と同時に 1 ml/mouse にて腹腔内投与した。陰性対照群には生理食塩水を 1 ml/mouse にて腹腔内投与した。
- 6) ザイモザン投与4時間後に各マウスの腹腔を5 mlの0.1%へパリン含有生理食

塩水にて洗浄し腹腔内の細胞を回収した。

7) 回収した細胞数は celltak (日本光電) にて測定した。

8) ED30 はザイモザンによって腹腔に浸潤した細胞数を 30%抑制する試験化合物 用量として各化合物について算出した。

実施例 2、10、41、50、61、72に記載の化合物は、3~15 mg/kgのED 30を示した。一方、比較化合物2-(4'-ニトロフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド(WO97/04771, 実施例11の化合物)は、30 mg/kgで作用を示さなかった。

4. コラーゲン誘発関節炎 (in vivo)

- 1) 3 mg/ml ウシ II 型コラーゲン(コラーゲン研修会)8 ml と同量の FCA(Freund complete adjuvant H37 Ra、DIFCO Laboratories)を十分に混合し、雄性 DBA/1J マウス(日本チャールスリバー)尾根部皮内に 100 μ 1 ずつ免疫した。
- 2)21日後、上記と同様に追加免疫した。
- 3) 追加免疫日を0日目とし、1週間に2回の割合で体重および各肢の関節炎スコアを測定した。関節炎スコアは以下のように設定した。すなわち、0は正常、1は発赤および軽度の腫脹、2は中程度の腫脹、3は重度の腫脹または関節部の強直である。
- 4) 試験化合物は 0.5% メチルセルロースを溶媒として、1、3、10 および 30 mg/5 ml の濃度で懸濁し、5 ml/kg の用量にて 1 日 1 回経口投与を 21 日目まで行った。なお 陰性および陽性対照群には溶媒である 0.5% メチルセルロースを 5 ml/kg にて投与した。
- 5)測定結果は経日的な変化として表すと共に時間—反応曲線下面積(AUC: area under the curve)として表した。関節炎スコアに関しては steel 検定を、体重変動に関しては Dunnett 検定を行い p 値が 0.05 以下の場合を有意とした。

本発明化合物は、上記in vivo試験において良好な活性を示した。

上記1~4の実験結果より、本発明化合物はPARP阻害作用を有する事が確認され、PARPの関与する疾患の予防・治療薬として有用である事が明らかである。

本発明化合物(I)又はその製薬学的に許容され得る塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、当分野において通常用いられている薬剤用担

体、賦形剤等を用いて通常使用されている方法によって調製することができる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、 関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、 経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの 形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種又は2種以上の有効成分を、少なくとも1種の不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な溶剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な溶剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁化剤のような補助剤、甘味剤、矯味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤を含む。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩液が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80(商品名)等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解、懸濁して使用することもできる。

経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体、半固体状のものが用いられ、従来公知の方法 に従って製造することができる。例えば公知のpH調整剤、防腐剤、増粘剤や賦形剤 が適宜添加され、固体、液体若しくは半固体状に成形される。経鼻剤は通常のスプ

レー器具、点鼻容器、チューブ、鼻腔内挿入具等を用いて投与される。

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001~100 mg/kg、好ましくは0.1~10 mg/kg が適当であり、これを1回であるいは2~4回に分けて投与する。静脈投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001 から10 mg/kg が適当で、1日1回~複数回に分けて投与する。関節内投与の場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001~10 mg/kg が適当で、1日1回~複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001~100 mg/kg を1日1回~複数回に分けて投与する。とた、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001~100 mg/kg を1日1回~複数回に分けて投与する。投与量は症状、年令、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。本発明化合物は下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また原料化合物の製法を参考例に示す。なお、2,3-ジアミノ安息香酸メチルエステルは US5380719 に記載の方法により製造した。

参考例1

6-メチルニコチン酸メチルエステル、ケイ皮アルデヒド、無水酢酸及び氷酢酸の混合物を外温 120 で 12 時間攪拌した。以下、常法により後処理、精製して、6-(4-フェニル-1,3-ブタジエニル)ニコチン酸メチルエステルを無色固体として得た。 FAB-MS(M+H) $^+$: 266。

参考例2

(E)-6-スチリルニコチン酸メチルエステルの酢酸エチル溶液に10%パラジウム-炭素を加え、常圧水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応液をろ過し、溶媒を留去して、粗製の6-(2-フェネチル)ニコチン酸メチルエステルを無色固体として得た。FAB-MS(M+H) $^+$: 242。

参考例3

6-(4-フェニル-1,3-ブタジエニル)ニコチン酸メチルエステルを用いて参考例 2 と同様にして、粗製の 6-(4-フェニルブチル)ニコチン酸メチルエステルを淡黄色油状物として得た。 $FAB-MS(M+H)^+: 270$ 。

参考例4

6-(2-フェネチル)ニコチン酸メチルエステルのエタノール溶液に 1M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を減圧下留去し、6M 塩酸で pH を 3~4 とした後、分液処理して、粗製の 6-(2-フェネチル)ニコチン酸を無色固体として得た。FAB-MS(M+H) $^+$: 228。

参考例5

(E)-6-スチリルニコチン酸メチルエステルを用いて参考例4と同様にして、粗製の(E)-6-スチリルニコチン酸を無色固体として得た。FAB-MS(M+H)⁺:226。

参考例6

6-(4-フェニルブチル)ニコチン酸メチルエステルを用いて参考例4と同様にして、 粗製の 6-(4-フェニルブチル)ニコチン酸を無色固体として得た。FAB-MS(M+H)⁺: 256。

参考例7

5-クロロ-3-ニトロアントラニル酸のメタノール溶液に濃硫酸を加え、16 時間加熱 還流後、常法により精製して、5-クロロ-3-ニトロアントラニル酸メチルエステルを 黄色固体として得た。FAB-MS(M+H)⁺:231。

参考例8

5-クロロ-3-ニトロアントラニル酸メチルエステルをエタノール及び酢酸エチル混合溶媒中、10%パラジウムー炭素存在下、水素雰囲気下に接触還元して、2,3-ジアミノ-5-クロロ安息香酸メチルエステルを茶褐色固体として得た。EI- $MS(M^+)$: 200。参考例 9

2,3-ジアミノ安息香酸メチルエステルを THF 中、トリエチルアミン及び 4-ジメチルアミノピリジン存在下、チオフェン-2-カルボニルクロリドと反応後、常法により精製して、2-アミノ-3-[(チオフェン-2-イルカルボニル)アミノ]安息香酸メチルエステルを淡灰色粉末として得た。

参考例10

ニコチン酸を、トリエチルアミン及び THF の混合溶媒中、クロロギ酸イソブチルと反応後、2,3-ジアミノ安息香酸メチルエステルと反応させ、以下、常法により精製して、2-アミノ-3-[(ピリジン-3-イルカルボニル)アミノ]安息香酸メチルエステ

ルを淡褐色粉末として得た。

参考例11

2,3-ジアミノ安息香酸メチルエステルの DMF 溶液に、6-クロロニコチン酸、WSC・HCI 及び HOBT を加え反応後、常法により精製して 2-アミノ-3-[(2-クロロピリジン-5-イルカルボニル)アミノ]安息香酸メチルエステルを淡緑色粉末として得た。

参考例12

2-アミノ-3-[(2-クロロピリジン-5-イルカルボニル)アミノ]安息香酸メチルエステル及び酢酸を加熱下反応後、常法により精製して、メチル 2-(2-クロロピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキシラートを淡褐色粉末として得た。

参考例13

2,3-ジアミノ安息香酸メチルエステル及び 3-チオフェンカルボン酸を、五酸化二リン及びリン酸より調製したポリリン酸中、加熱下反応し、以下、常法により精製して、メチル 2-(チオフェン-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキシラートを褐色粉末として得た。

参考例14

チアゾール-2-カルボキシアルデヒド及び 2,3-ジアミノ安息香酸メチルエステルをメタノール中反応後、ベンゾフロキサンのアセトニトリル溶液で処理し、常法により精製して、メチル 2-チアゾール-2-イル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキシラートを淡黄色固体として得た。

参考例 1 5

2,3-ジアミノ安息香酸メチルエステルおよび 1H-ピロール-2-カルバルデヒドのメタノール溶液に酢酸、酢酸銅(II)水和物及び水を加え、加熱した。沸騰するとすぐに銅塩を濾取し、減圧下乾燥させた。得られた銅塩のエタノールおよび濃塩酸懸濁液に二硫化ナトリウム九水和物の水溶液を加え、加熱し沸騰させ、すぐに濾過した。濾液に 1M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH を6にした。水を加えた後、液量が半分程度になるまで溶媒を減圧濃縮した。生じた沈殿物を濾取後、常法により精製して、メチル 2-(1H-ピロール-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキシラートを茶褐色固体として得た。

参考例16a及びb

メチル 2-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキシラート及びジメチルホルムアミドジメチルアセタールを、トルエン中3時間加熱環流して反応後、常法により精製して、メチル 2-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキシラート(16a)及びメチル 2-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-3-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキシラート(16b)を無色固体として得た。FAB-MS(M+H)*: (16a及びb共に)323。

参考例17

メチル 2-(2-クロロピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキシラートをエタノール及び 1M 水酸化ナトリウム水溶液中 50^{\circ}で加水分解して、2-(2-クロロピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸を淡褐色粉末として得た。参考例 18

メチル 6-クロロ-2-チオフェン-2-イル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキシラートをメタノール及び 1M 水酸化ナトリウム水溶液中加水分解して、6-クロロ-2-チオフェン-2-イル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸を無色固体として得た。

参考例19

6-メチルアントラニル酸を DMF 中、N-ブロモコハク酸イミドと反応させて、5-ブロモ-6-メチルアントラニル酸を無色固体として得た。EI-MS(M †): 229。

参考例20

5-ブロモ-6-メチルアントラニル酸より文献(J, Med. Chem., 33, 814-819 (1990))に記載の方法により、5-ブロモ-6-メチル-3-ニトロアントラニル酸を得た。EI-MS(\mathbf{M}^+): 274。

参考例21

5-ブロモ-4-メチル-3-ニトロアントラニル酸(文献(J. Med. Chem., 30, 843-851 (1987))に記載の方法と同様にして、4-ブロモ-3-メチルアニリンより製造)を水酸化ナトリウム水溶液中、10%パラジウムー炭素存在下、水素雰囲気下に接触還元した。反応液を濾過後酢酸で酸性とし、メタノール中、酢酸銅(II)水和物存在下、2-チオフェンカルバルデヒドと加熱下反応させた。銅塩を濾取し、エタノール、濃塩酸及び二硫化ナトリウム九水和物の水溶液を加え、加熱沸騰させた後すぐに濾過

した。濾液に 1M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、常法により精製して、7-メチル-2-チオフェン-2-イル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸を無色固体として得た。参考例 2 2

2,3-ジアミノ安息香酸メチルエステルの DMF溶液に 1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-カルボン酸、WSC・HCI 及び HOBt を加え、室温下一夜攪拌した。反応液を濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥(無水硫酸マグネシウム)後、留去して得た粗生成物と酢酸の混合物を、120℃で 1 時間加熱攪拌した。反応液を濃縮後、クロロホルムを加え、1 M 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、乾燥(無水硫酸マグネシウム)、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、メチル 2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール 4-カルボキシラートを淡桃色粉末として得た。

参考例23

2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール 4-カルボン酸及び THF の混合物に CDI を加え、室温下 3 時間攪拌した。反応液にアンモニア飽和の THF を加え、室温下終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後、溶媒をに留去して、2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール 4-カルボキサミドを白色粉末として得た。FAB-MS(M+H)[†]: 360。

参考例24

2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール 4-カルボキサミド及びトリフルオロ酢酸の混合物を、室温下終夜攪拌した。反応液を濃縮後、残渣に酢酸エチル及びイソプロピルエーテルを加えて得られる固体を濾取しイソプロピルエーテルで洗浄して、2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール 4-カルボキサミド・2 トリフルオロ酢酸塩粗生成物(26.6 g)を白色粉末として得た。FAB-MS(M+H)*: 245。

以下、市販の化合物あるいは文献等で公知の化合物を用い、上記の参考例9の方法と同様にして表1に示す参考例25及び26の化合物を、参考例10の方法と同様にして表1に示す参考例27~31の化合物を、参考例11の方法と同様にして

表1に示す参考例32~43の化合物を、参考例12の方法と同様にして表3に示す参考例44~65の化合物を、参考例13の方法と同様にして表3に示す参考例66の化合物を、参考例15の方法と同様にして表3に示す参考例67の化合物を、参考例21の方法と同様にして表4に示す参考例74の化合物を、参考例22の方法と同様にして表3に示す参考例68の化合物を、参考例17の方法と同様にして表4に示す参考例69~73、75~87の化合物及び表2に示す参考例88~89の化合物を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。参考例化合物の構造及び物理化学的データを、参考例9~11及び25~43の化合物は表1に、参考例16a、16b、88及び89の化合物は表2に、参考例12~15、22、44~68の化合物は表3に、参考例17、18、21、69~87の化合物は表4にそれぞれ示す。

実施例1

2-(2-クロロピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸(549 mg)の THF(20 ml)懸濁液に CDI(350 mg)を加え、室温下 1 時間攪拌した。反応液にアンモニア飽和の THF(15 ml)を加え、室温下一夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を水洗して 2-(2-クロロピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド(420 mg)を白色粉末として得た。

実施例2

金属封管中、-50^{\circ} \circ </sup> \circ 以下に冷却した液体アンモニア(35 ml)にメチル 2-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキシラート(3.58 g)を加え、140 \circ \circ 0 3 日間加熱した。反応容器を-50^{\circ} \circ 以下に冷却して開封後、反応液を濃縮し、DMF-酢酸エチルから再結晶して 2-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド(2.58 mg)を淡褐色粉末として得た。

実施例3

金属封管中、-50℃以下に冷却した液体アンモニア(15 ml)にメチル 2-(2-クロロピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキシラート(640 mg)を加え、140℃で3日間加熱した。反応容器を-50℃以下に冷却して開封後、反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、次いでエタノールから再結晶して、2-(2-アミノピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミ

ダゾール-4-カルボキサミド(312 mg)を淡褐色粉末として得た。

実施例4

2-(2-クロロピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド(250 mg) 及びフェニルプロピルアミン(2 ml)を 100℃で一夜攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、次いでイソプロパノールから再結晶して、2-(2-フェニルプロピルアミノピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド(215 mg)を無色粉末として得た。

実施例5

2-(2-クロロピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸(200 mg)及び 40%メチルアミン水溶液(2 ml)を、封管中 100℃で 8 時間加熱した。反応混合物を水で希釈後、1M 水酸化ナトリウム水溶液を加えた。水層をクロロホルムで洗浄後、1M 塩酸水を加えて pH5 とし、析出した固体を濾取、乾燥して、粗生成物(189 mg)を得た。得られた粗生成物(157 mg)に THF(10 ml)及び CDI(148 mg)を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液にアンモニアを飽和した THF(20 ml)を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体を濾取、水洗して、2-(2-メチルアミノピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド(78 mg)を淡褐色粉末として得た。

実施例6

2-(2-クロロピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド(600 mg)、フェネチルメルカプタン(609 mg)の DMF(6 ml)溶液に、ナトリウムメトキシド(357 mg)を加え、65℃で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈した後、1M 塩酸水を加え、pH4 とした。析出した固体を濾取後、THF-メタノールより再結晶し、2-(2-フェネチルスルファニルピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド(466 mg)を無色針状晶として得た。

実施例7

2-(2-クロロピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド(600 mg)、ベンジルアルコール(595 mg)、18-crown-6(71 mg)の DMF(6 ml)溶液に、カリウム tert-ブトキシド(tBuOK, 740 mg)を加え、95 $^{\circ}$ で 8 時間攪拌した。反応混合物に、18-

crown-6(291 mg)及び tBuOK(246 mg)を加え、95℃で 14 時間攪拌し、更に、18-crown-6(291 mg)及び tBuOK(246 mg)を加え、95℃で 5 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈した後、1M 塩酸水を加え、pH4 とした。析出した固体を濾取後、THFーメタノールより再結晶し、2-(2-ベンジルオキシピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド(324 mg)を無色針状晶として得た。

実施例8

メチル 2-(2-クロロピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキシラート(767 mg)及び 28%ナトリウムメトキシドーメタノール溶液(10 ml)を、封管中 140℃で一夜加熱した。反応混合物を濃縮後、水で希釈し、1M 塩酸水を加えて pH6 とした。析出した固体を濾取、乾燥して、粗生成物(287 mg)を得た。得られた粗生成物に THF(10 ml)及び CDI(280 mg)を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液にアンモニアを飽和した THF(20 ml)を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応液を濃縮し、水を加えて得られた固体を濾取後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルムーメタノール)で精製し、次いで DMF-酢酸エチルから再結晶して、2-(2-メトキシピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド(128 mg)を淡褐色粉末として得た。

実施例9

2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール 4-カルボキサミド・2 トリフルオロ酢酸塩粗生成物(767 mg)、ドデカナール(0.54 ml)、酢酸(5 滴)及び 1,2-ジクロロエタン(10 ml)の混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.20 g)を加え、室温下 1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出後、有機層を乾燥(無水硫酸マグネシウム)し、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルムーメタノール)で精製し、2-(1-ドデシルピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール 4-カルボキサミド(554 mg)を得た。得られた化合物をメタノールに溶解し、フマル酸 117 mg を加えた。生じた結晶を再結晶(メタノールー酢酸エチル)し、2-(1-ドデシルピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール 4-カルボキサミド 1/2 フマル酸塩(510 mg)を白色粉末として得た。実施例 1 0

2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール 4-カルボキサミド・2 トリフルオロ

酢酸塩粗生成物(700 mg)、3-フェノキシプロピルブロミド(215 mg)、炭酸カリウム(1.4 g)、ヨウ化カリウム(150 mg)及び DMF(13 ml)の混合物を室温下終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。抽出液を乾燥(無水硫酸マグネシウム)、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルムーメタノール)で精製し、2-[1-(3-フェノキシプロピル)ピペリジン-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール 4-カルボキサミド(289 mg)を白色粉末として得た。

実施例11

2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール 4-カルボキサミド・2トリフルオロ酢酸塩粗生成物(483mg)のジクロロメタン(10 ml)懸濁液に N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1 ml) および p-トルエンスルホニルクロリド(264mg)を加え、室温下 30分間攪拌した。反応液に炭酸水酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出後、有機層を乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製後、再結晶(クロロホルム-メタノール-酢酸エチル)することにより 2-(1-トルエン-4-スルホニルピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール 4-カルボキサミド(152 mg)を得た。を白色粉末として得た。

以下、上記実施例 $1 \sim 1$ 1 に記載の方法と同様にして表 $5 \sim 8$ に示す実施例 1 2 ~ 9 3 の化合物を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。実施例化合物の構造を表 $5 \sim 8$ に、物理化学的データを表 9 にそれぞれ示す。

また、表10~13に本発明の別の化合物の構造を示す。これらは、上記の製造 法や実施例に記載の方法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を 用いることにより、容易に合成することができる。

表中、次に示す略号を用いる。Rex:参考例番号、Ex:実施例番号、Cmpd:化合物番号、Str:構造式、Me:メチル、Et:エチル、tBu:tert-ブチル、Boc:tBuO-CO-、Ph:フェニル、Bn:ベンジル、cHex:シクロヘキシル、Ac:アセチル。Sal:塩(HCl:塩酸塩;Ox:シュウ酸塩;Fu:フマル酸塩;無記載:フリー体)、Syn:製造法(数字は同様に製造した実施例番号を示す)、Dat:物理化学的データ(F:FAB-MS(M+H)⁺;FN:FAB-MS(M-H)⁻;NMR:DMSO-d₆中の 1 HNMR におけるピークの 1 O(ppm))。

表1

| Rex | A | Dat | Rex | A | Dat | Rex | A | Dat |
|-----|-----------------|-------|-----|----------------------|-------|-----|-------------------|--------|
| 9 | S | F:277 | 30 | — <mark>N−</mark> Me | F:287 | 38 | N—N | F:323 |
| 10 | =N | F:272 | 31 | N-N | F:273 | 39 | S | FN:325 |
| 11 | -\bigci_N CI | F:306 | 32 | o ZZT | F:278 | 40 | -Ph | F:376 |
| 25 | N | F:272 | 33 | | F:311 | 41 | -Ph | F:374 |
| 26 | Solution | F:261 | 34 | N-N-N | F:273 | | ⟨ [−] Ph | |
| 27 | | F:272 | 35 | -N | F:322 | 42 | | F:404 |
| 28 | ————Me | F:286 | 36 | N= | F:322 | 43 | $ N$ NEt_2 | F:344 |
| 29 | Me ——N | F:286 | 37 | _N | F:322 | | | |

| Rex | Str | R | Dat |
|-----|----------------------|----|-------|
| 16a | CO₂R | Me | F:323 |
| 88 | N S Me | Н | F:309 |
| 16b | CO ₂ R Me | Me | F:323 |
| 89 | N S | Н | F:309 |

| Rex | \mathbb{R}^1 | A | Dat | Rex | \mathbb{R}^1 | A | Dat |
|-----|----------------|-------------------------------|--------|-----|----------------|--|-------|
| 12 | Н | -√=N CI | F:288 | 54 | Н | _ 0 | F:243 |
| 13 | Н | S | F:259 | 55 | Н | 0 | F:243 |
| 14 | Н | $\stackrel{S}{\multimap_{N}}$ | F:260 | 56 | Н | —\(\bigver_{\text{\tint{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\tint{\text{\tin}\text{\tinit}\\ \text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\texi{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\tinit}\\ \text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\ti}\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\ti}\tint{\text{\text{\text{\text{\text{\tin}}\\ \tittt{\text{\ti}\tittt{\text{\text{\text{\text{\ti}\}\tittt{\text{\text{\text{\ti}\tittt{\text{\til\titt{\text{\texi\til\tint{\text{\til\titt{\titil\titt{\titil\titt{\tii}\tint{\text{\tii}\tiint{\text{\tii}\ti | F:255 |
| 15 | Н | TZ ST | F:242 | 57 | Н | S | F:309 |
| 22 | Н | — N-Boc | F:360 | 58 | Н | — (_N | F:254 |
| 44 | Н | $ \stackrel{H}{\sim}$ O | F:260 | 59 | Н | | F:304 |
| 45 | Н | N = | F:254 | 60 | Н | — ™ | F:254 |
| 46 | Н | N | F:304 | 61 | Н | | F:305 |
| 47 | Н | | F:255 | 62 | Н | $- \!$ | F:326 |
| 48 | Н | -Ph | F:358 | 63 | Н | -√-Ph | F:356 |
| 49 | Н | — <mark>N−</mark> ≻Me | F:269 | 64 | Н | -Ph | F:386 |
| 50 | Н | Me_N | F:268 | 65 | Н | —(¯N_Me | F:268 |
| 51 | Н | (S ₎ | F:259 | 66 | 6-Cl | _{S} | F:293 |
| 52 | Н | -0 | F:293 | 67 | Н | H N N | F:243 |
| 53 | Н | N | EI:303 | 68 | Н | O N-Bn | F:350 |

表4

$$\begin{array}{c|c}
CO_2H \\
\hline
R^1 & N \\
\hline
6 & 7 & H
\end{array}$$

| Rex | \mathbb{R}^1 | A | Dat | Rex | R^1 | A | Dat |
|-----|----------------|---------------------------------------|--------|-----|-------|---|--------|
| 17 | Н | CI | F: 274 | 77 | Н | | FN:288 |
| 18 | 6-Cl | S | FN:277 | 78 | Н | S | FN:293 |
| 21 | 7- M e | S | F: 259 | 79 | Н | | FN:288 |
| 69 | Н | ~0 | F: 229 | 80 | Н | N | FN:288 |
| 70 | Н | ~ | FN:227 | 81 | Н | O N-Bn | F:336 |
| 71 | Н | -0 | F: 279 | 82 | Н | -Ph | FN:342 |
| 72 | Н | $\stackrel{S}{\longrightarrow}$ | FN:244 | 83 | Н | Ph =N | F:342 |
| 73 | Н | TN O | F: 246 | 84 | Н | -N-Ph | F:372 |
| 74 | 5-Me | S | F: 259 | 85 | Н | $ \stackrel{N}{\underset{=N}{\triangleright}}NEt_2$ | F:312 |
| 75 | Н | ZI | F:228 | 86 | Н | —√N-Boc | F:346 |
| 76 | Н | N N N N N N N N N N N N N N N N N N N | F:229 | 87 | Н | — © N | F:240 |

表5

$$\begin{array}{c|c}
 & \text{NH}_2 \\
 & \text{N} \\
 & \text{N} \\
 & \text{N}
\end{array}$$

| Ex | Syn | X-Y-Z | Ex | Syn | X-Y-Z | Ex | Syn | X-Y-Z |
|----|-----|---------------------------------------|----|-----|--|----|-----|------------|
| 1 | 1 | -CI | 12 | 1 | -(CH ₂) ₂ Ph | 19 | 4 | -NHCH2cHex |
| 3 | 3 | -NH ₂ | 13 | 1 | -CH=CH-Ph | • | _ | |
| 4 | 4 | -NH(CH ₂) ₃ Ph | 14 | 1 | -(CH₂)₄Ph | 20 | 5 | -NH N- |
| 5 | 5 | -NHMe | 15 | 2 | -Ме | 21 | 5 | -NHEt |
| 6 | 6 | -S(CH ₂) ₂ Ph | 16 | 4 | -NH(CH ₂) ₂ OPh | 22 | 6 | -SCH₂Ph |
| 7 | 7 | -OCH ₂ Ph | 17 | 4 | -NH(CH ₂) ₅ Me | 23 | 6 | -S(CH₂)₃Ph |
| 8 | 8 | -OMe | 18 | 4 | -NH(CH ₂) ₂ Ph | 24 | 7 | -O(CH₂)₃Ph |

| Ex | Syn | Str | Dat | Ex | Syn | Str | Dat |
|----|-----|---|--------|----|-----|-----------------------|--------|
| 92 | 1 | H ₂ N ₂ O N N Me | F: 308 | 93 | 1 | H ₂ N O Me | F: 308 |

$$\begin{array}{c|c}
O & NH_2 \\
R^{1} & N \\
 & N \\
 & N \\
 & H
\end{array}$$

| Ex | Syn | \mathbb{R}^1 | A | Sal | Ex | Syn | \mathbb{R}^1 | A | Sal |
|----|-----|----------------|-----------------|-----|----|-----|----------------|---|---------|
| 2 | 2 | Н | —⟨_N | | 37 | 1 | Н | | |
| 25 | 1 | Н | ~°° | | 38 | 1 | Н | | |
| 26 | 1 | 7- M e | ⊸S) | | 39 | 1 | Н | O N-Bn | 9/10HCl |
| 27 | 1 | 5- M e | S | | 40 | 1 | Н | $ \stackrel{N}{\stackrel{\sim}{=}}$ N NEt_2 | _ |
| 28 | 1 | 6-Cl | S | | 41 | 2 | Н | $\langle \hat{\mathbb{Z}} \rangle$ | |
| 29 | 1 | Н | 0 | | 42 | 2 | Н | _(\$ | HCl |
| 30 | 1 | Н | HNO | | 43 | 2 | Н | N= | |
| 31 | 1 | Н | -0 | | 44 | 2 | Н | =N | |
| 32 | 1 | Н | ⊸S _] | | 45 | 2 | Н | Me =N | |
| 33 | 1 | Н | ZI | | 46 | 2 | Н | N—Me | |
| 34 | 1 | Н | HN N N | | 47 | 2 | Н | N=N | |
| 35 | 1 | Н | N | | 48 | 2 | Н | →N- →N | |
| 36 | 1 | Н | S | | 49 | 2 | Н | N | |

| Ex | Syn | X-Y-Z | Sal | Ex | Syn | X-Y-Z | Sal |
|----|-----|---|-------|----|-----|---|---------|
| 9 | 9 | -(CH ₂) ₁₁ Me | 1/2Fu | 62 | 10 | -(CH ₂) ₄ OPh | 9/5HCl |
| 10 | 10 | -(CH ₂) ₃ OPh | | 63 | 10 | -(CH ₂) ₃ SO ₂ Ph | 9/5HCl |
| 11 | 11 | -SO ₂ ——Me | | 64 | 10 | -(CH ₂) ₃ O-(CF ₃ | |
| 50 | 10 | -(CH ₂) ₃ S | 2HCl | 65 | 10 | -(CH ₂) ₃ O-(-)-CI | |
| 51 | 9 | -(CH ₂) ₈ Me | 4/5Ox | 66 | 10 | -(CH₂)₃SPh | 2HCl |
| 52 | 9 | Me | 1/2Fu | 67 | 10 | -(CH ₂) ₂ OPh | 2HCl |
| 53 | 9 | -CH₂C≡CPh | 2HCl | 68 | 10 | -(CH ₂) ₃ N(Ac)Ph | 5/2Ox |
| 54 | 9 | OMe | 5/2Ox | 69 | 10 | -(CH ₂) ₃ O-\Br | |
| 55 | 9 | -(CH ₂) ₃ N= | 3HCl | 70 | 10 | -(CH ₂) ₃ O-_O | |
| 56 | 9 | -CH ₂ S | 1/2Fu | 71 | 10 | -(CH ₂) ₃ SOPh | 2HCl |
| 57 | 9 | -CH ₂ | - | 72 | 10 | Ph | 2HCl |
| 58 | 10 | -(CH ₂) ₃ O-\Me | | 73 | 10 | -CH₂C≡C-Et | 2Ox |
| 59 | 10 | -(CH ₂) ₃ O-()-OMe | | 74 | 10 | -(CH ₂) ₂ O CI | 2HCl |
| 60 | 10 | $-(CH_2)_3O -NO_2$ | | 75 | 10 | -(CH ₂) ₄ O- | 1.85HCl |
| 61 | 10 | -(CH ₂) ₃ O- | | 76 | 10 | -(CH ₂) ₃ O-CI | 2HCl |

| 77 | 10 | -(CH ₂) ₃ O- | 2HCl | 85 | 10 | -(CH ₂) ₃ —(_N | |
|----|----|---|--------|----|----|--|------|
| 78 | 10 | -(CH ₂) ₃ O | 1.9HCl | 86 | 10 | -(CH ₂) ₃ O Br | 2HCl |
| 79 | 10 | -(CH ₂) ₂ CO ₂ Et | | 87 | 11 | -SO ₂ Me | |
| 80 | 10 | -(CH ₂) ₃ O- | 2HCl | 88 | 10 | -(CH ₂) ₃ | 2HCl |
| 81 | 10 | -(CH ₂) ₃ O-\(\sqrt{\text{Me}}\) | 2HCl | 89 | 10 | -(CH ₂) ₂ N ₂ S Me | 3НС1 |
| 82 | 10 | -(CH ₂) ₃ O-NO ₂ | 2HCl | 90 | 10 | -(CH ₂) ₃ O-\(\sum_2\) CO ₂ Me | 2HCl |
| 83 | 10 | -(CH ₂) ₃ | 3НС1 | 91 | 10 | -(CH ₂) ₃ —(N | |
| 84 | 10 | -(CH ₂) ₂ OMe | | | | | |

表9

| Ex | Dat |
|----|---|
| 1 | F: 273 |
| ı | F: 239; NMR: 7.44 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.76-7.78 (2H, m), 7.90 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.19 (2H, d, J=5.9 Hz), 8.82 (2H, d, J=4.8 Hz), 9.25 (1H, s), 13.75 (1H, brs) |
| 3 | F: 254 |
| 4 | F: 372 |
| 5 | F: 268 |
| 6 | F: 375; NMR: 3.00 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.48 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.21-7.39 (6H, m), 7.54 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.74-7.77 (2H, m), 7.90 (1H, dd, J=7.4, 1.0 Hz), 8. 42 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 9.28 (1H, brd, J=2.5 Hz), 9.30 (1H, d, J=2.0 Hz), 13.48 (1H, s) |
| 7 | F: 345; NMR: 5.45 (2H, s), 7.11 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.33-7.43 (4H, m), 7.50-7.52 (2H, m), 7.74-7.76 (2H, m), 7.89 (1H, dd, J=7.9, 1.0 Hz), 8.54 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 9.04 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.30 (1H, brd, J=2.4 Hz), 13.39 (1H, s) |
| 8 | F: 269 |
| 9 | F: 413 |
| 10 | F: 379; NMR: 1.81-2.14 (6H, m), 2.48 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.88-3.02 (3H, m), 3.32 (2H, s), 4.02 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.89-6.96 (3H, m), 7.21-7.25 (3H, m), 7.5 9-7.68 (2H, m), 7.80 (1H, d, J=7.3 Hz), 9.33 (1H, s), 12.7 (1H, s) |

| 11 | F: 399 |
|----|--|
| | F: 343 |
| | F: 341; NMR: 7.34-7.47 (5H, m), 7.71-7.92 (7H, m), 8.59 (1H, dd, J=2.2, 8.1 Hz), 9.29 (1H, d, J=2.9 Hz), 9.41 (1H, d, J=2.0 Hz), 13.57 (1H, s) |
| 14 | F: 371; NMR: 1.59-1.68 (2H, m), 1.70-1.79 (2H, m), 2.63 (2H, t, d=7.6 Hz), 2.86 (2H, t, d=7.4 Hz), 7.14-7.30 (5H, m), 7.37 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.47 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.77 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.89 (1H, d, J=6.9 Hz), 8.48 (1H, d, J=6.4 Hz), 9.25-9.31 (2H, m), 13.49 (1H, s) |
| 15 | F: 253 |
| 16 | F: 374; NMR: 3.72-3.77 (2H, m), 4.15 (2H, d, J=5.9 Hz), 6.72 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.94 (1H, t, J=7.4 Hz), 6.98 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.25-7.33 (3H, m), 7.45 (1 H, t, J=5.4 Hz), 7.66 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.70 (1H, brd, J=2.9 Hz), 7.82 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.18 (1H, dd, J=8.8, 2.5 Hz), 8.86 (1H, d, J=1.9 Hz), 9.36 (1H, brd, J=2.9 Hz), 13.1 (1H, s) |
| 17 | F: 338 |
| 18 | F: 358 |
| 19 | F: 350 |
| 20 | F: 354 |
| 21 | F: 282 |
| 22 | F: 361; NMR: 4.52 (2H, s), 7.24-7.40 (4H, m), 7.46-7.48 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.75-7.78 (2H, m), 7.85 (1H, dd, J=7.8, 1.0 Hz), 8.42 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 9.28 (1H, brd, J=3.0 Hz), 9.29 (1H, d, J=2.0 Hz), 13.49 (1H, s) |
| 23 | F: 389; NMR: 1.96-2.04, (2H, m), 2.76 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.22 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.18-7.32 (5H, m), 7.38 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.50 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.76-7. 78 (2H, m), 7.90 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.42 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 9.19 (1H, br), 9.26 (1H, d, J=2.0 Hz), 13.45 (1H, br) |
| 24 | F: 373; NMR: 2.04-2.11, (2H, m), 2.76 (2H, t, J=7.8 Hz), 4.36 (2H, t, J=6.3 Hz), 7.04 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.18-7.37 (6H, m), 7.73-7.75 (2H, m),7.88 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.50 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 9.00 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.31 (1H, s), 13.37 (1H, s) |
| 25 | F: 228 |
| 26 | F: 258 |
| 27 | F: 258 |
| 28 | F: 278 |
| | F: 228 |
| 30 | F: 245 |
| 31 | EI: 277 |
| 32 | FN: 243 |
| 33 | F: 227 |
| 34 | F: 228 |
| - | F: 289 |
| 36 | F: 294 |

| 37 | F: 289 |
|----|--|
| | F: 289 |
| - | F: 335; NMR: 2.90 (1H, dd, J=16.6, 9.8 Hz), 3.02 (1H, dd, J=16.6, 8.3 Hz), |
| | 3.63-3.69 (1H, m), 3.71-3.81 (1H, m), 4.22-4.32 (1H, m), 4.41 (1H, d, J=15.1 |
| | Hz), 4.55 (1H, d, J=15.1 Hz), 7.26-7.31 (3H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.53 (1H, |
| | t, J=8.1 Hz), 7.82 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.01 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.60 |
| 1 | (1H, s) |
| 40 | F: 311 |
| 41 | F: 244; NMR: 7.29 (1H, t, J=4.4 Hz), 7.34 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.68-7.79 (2H, |
| 41 | m), 7.81-7.88 (2H, m), 7.94 (1H, d, J=2.9 Hz), 9.14 (1H, brs), 13.43 (1H, brs) |
| 42 | F: 244 |
| 43 | F: 239 |
| 44 | F: 239 |
| 45 | F: 253 |
| 46 | F: 254 |
| 47 | EI: 239 |
| 48 | F: 240 |
| 49 | F: 290 |
| | F: 369; NMR: 2.05-2.15 (2H, m),2.23 (2H, t, 5.2 Hz), 2.32-2.40 (2H, m), 2.9 |
| 50 | 0 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.02-3.16 (3H, m), 3.21 (1H, br), 3.43 (1H, br), 6.90-6.95 |
| 30 | (1H, m), 6.98 (1H, dd, J=3.4, 5.3 Hz), 7.35 (1H, dd, J=1.0, 4.9 Hz), 7.44 (1H, |
| | br), 7.70-7.89 (2H, m), 7.92 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.77 (1H, br), 10.45 (1H, brs) |
| | F: 371 |
| 52 | F: 341 |
| | F: 359; NMR: 2.25-2.46 (4H, m), 3.26 (2H, t, J=11.7 Hz), 3.57 (1H, brs), 3.7 |
| 53 | 7 (2H, d, J=11.7 Hz), 4.40 (2H, brs), 7.35-7.61 (6H, m), 7.81 (1H, brs), 7.88 (|
| | 1H, d, J=7.3 Hz), 7.99 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.69 (1H, brs), 11.57 (1H, brs) |
| | F: 391; NMR: 1.90-2.40 (4H, m), 3.25 (3H, m), 3.00-3.65 (5H, m), 3.78 (3H, |
| 54 | s), 3.78 (2H, d, J=7.8 Hz), 6.25 (1H, m), 6.78 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.98 (2H, J=9.8 Hz), 7.27 (1H, brs), 7.46 (2H, d, J=9.8 Hz), 7.67 (1H, brs), 7.47 |
| | d, J=8.8 Hz), 7.27 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.67 (1H, brs), 7. |
| - | 69 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.80 (1H, d, J=7.4 Hz), 9.04 (1H, brs), 10.00 (1H, brs) F: 364; NMR: 2.15-2.40 (5H, m), 3.11 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.13-3.25 (3H, br), |
| 55 | 7.44 (1H, br), 7.80-7.89 (3H, m), 7.92 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.35 (1H, Br), 8.76 (|
| | 1H, d, J=5.4 Hz), 10.75 (1H, brs) |
| 56 | F: 341 |
| 57 | F: 336 |
| 58 | F: 393 |
| 59 | F: 409 |
| 60 | F: 424 |
| | |

| 61 | F: 413; NMR: 1.81-2.12 (8H, m), 2.50 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.90-3.01 (3H, m), 4.11 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.95 (1H, dt, J=1.5, 7.9 Hz), 7.15 (1H, d, J=7.9 Hz), 7. 25-7.32 (2H, m), 7.42 (1H, dd, J=1.5, 7.9 Hz), 7.64 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.70 (1H, brs), 7.84 (1H, d, J=7.3 Hz), 9.38 (1H, brs), 12.69 (1H, brs) |
|----|---|
| 62 | F: 393; NMR: 1.74-2.00 (4H, m), 2.22-2.40 (4H, m), 3.02-3.21 (4H, m), 3.51 (1H, m), 3.66 (2H, d, J=11.7 Hz), 3.98-4.04 (2H, m), 6.90-6.98 (3H, m), 7.26-7 .33 (2H, m), 7.48 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.74-7.92 (2H, m), 7.98 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.73 (1H, brs), 10.79 (1H, brs) |
| 63 | F: 427 |
| 64 | F: 447 |
| 65 | F: 413 |
| 66 | F: 395 |
| 67 | F: 365; NMR: 2.26-2.42 (4H, m), 3.20-3.32 (2H, m), 3.44 (1H, m), 3.75 (2H, d, J=11.7 Hz), 4.45-4.52 (2H, m), 6.95-7.05 (3H, m), 7.30-7.37 (2H, m), 7.55 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.84 (1H, brs), 7.93 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.04 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.65 (1H, brs), 11.33 (1H, brs). |
| 68 | F: 420 |
| 69 | F: 457,459 |
| 70 | F: 437 |
| 71 | F: 411 |
| 72 | F: 361; NMR: 2.23-2.42 (4H, m), 3.08-3.19 (2H, m), 3.55 (1H, brs), 3.63 (2H, d, J=10.8 Hz), 3.93 (2H, t, J=4.9 Hz), 6.46 (1H, dt, J=6.8, 16.1 Hz), 6.86 (1H, d, J=16.1 Hz), 7.30-7.54 (6H, m), 7.81 (1H, brs), 7.89 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.00 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.69 (1H, brs), 11.19 (1H, brs) |
| 73 | F: 311; NMR: 1.08 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.04-2.18 (2H, m), 2.24-2.34 (4H, m), 3.06 (2H, t, J=10.2 Hz), 3.26 (1H, brs), 3.47 (2H, d, J=11.7 Hz), 3.95 (2H, brs), 7.27 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.67 (1H, brs), 7.69 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.80 (1H, d, J=7.3 Hz), 9.03 (1H, brs), 11.19 (1H, brs) |
| 74 | F: 399; NMR: 2.26-2.43 (4H, m), 3.33 (2H, m), 3.46-3.64 (3H, m), 3.80 (2H, d, J=11.7 Hz), 4.60 (2H, t, J=4.4 Hz), 7.04 (1H, t, J=6.8 Hz), 7.25 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.37 (1H, dt, J=1.5, 7.8 Hz), 7.49 (1H, dd, J=1.5, 8.3 Hz), 7.54 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.83 (1H, brs), 7.90 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.00 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.67 (1H, brs), 11.42 (1H, brs) |
| 75 | F: 427; NMR: 1.79-2.01 (4H, m), 2.24-2.40 (4H, m), 3.02-3.42 (5H, m), 3.66 (2H, d, J=11.7 Hz), 4.11 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.97 (1H, dt, J=1.5, 7.8 Hz), 7.17 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.32 (1H, m), 7.44 (1H, dd, J=1.5, 7.8 Hz), 7.51 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.82 (1H, brs), 7.88 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.00 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.69 (1H, brs), 10.80 (1H, brs) |
| 76 | F: 413; NMR: 2.20-2.40 (6H, m), 3.04-3.60 (5H, m), 3.70 (2H, d, J=11.7 Hz), 4.12 (2H, t, J=5.9 Hz), 6.95 (1H, dd, J=1.9, 7.8 Hz), 6.98-7.06 (2H, m), 7.37 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.51 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.81 (1H, brs), 7.88 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.98 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.68 (1H, brs), 10.95 (1H, brs). |

| | F: 447; NMR: 2.30-2.43 (6H, m), 3.10-3.64 (5H, m), 3.72 (2H, d, J=11.6 Hz), 4.08 (2H, t, J=5.9 Hz), 7.22 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.52 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.53 (1H, m), 7.84 (1H, brs), 7.92 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.02 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.67 (1H, brs), 11.16 (1H,brs) |
|----|---|
| 78 | F: 404; NMR: 2.25-2.43 (6H, m), 3.10-3.32 (4H, m), 3.59 (1H, m), 3.61 (2H, d, J=11.7 Hz), 4.14 (2H, t, J=5.8 Hz), 7.13 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.30 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.53 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.65-7.78 (2H, m), 7.83 (1H, brs), 7.91 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.02 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.66 (1H, brs), 11.23 (1H, brs) |
| 79 | F: 331 |
| 80 | F: 447; NMR: 2.20-2.42 (6H, m), 3.10-3.28 (4H, m), 3.40 (1H, m), 3.68 (2H, d, J=11.7 Hz), 4.25 (2H, t, J=5.9 Hz), 7.13 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.30 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.52 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.61-7.68 (2H, m), 7.83 (1H, brs), 7.90 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.01 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.68 (1H, brs), 11.07 (1H, brs). |
| 81 | F: 393; NMR: 2.20 (3H, s), 2.25-2.42 (6H, m), 3.10-3.33 (4H, m), 3.60 (1H, m), 3.71 (2H, d, J=12.2 Hz), 4.09 (2H, t, J=5.8 Hz), 6.85 (1H, t, J=7.3 Hz), 6. 94 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.54 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.84 (1H, brs), 7.92 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.03 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.66 (1H, brs), 11.15 (1H, brs) |
| 82 | F: 424; NMR: 2.25-2.42 (6H, m), 3.10-3.30 (4H, m), 3.40 (1H, m), 3.70 (2H, d, J=12.7 Hz), 4.41 (2H, t, J=5.9 Hz), 7.15 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.41 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.54 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.69 (1H, dt, J=1.4, 7.4 Hz), 7.82 (1H, brs), 7.87-7.95 (2H, m), 8.02 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.66 (1H, brs), 11.16 (1H, brs) |
| 83 | F: 353; NMR: 2.21 (2H, t, J=3.4 Hz), 2.25-2.35 (3H, m), 2.65 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.00-3.55 (5H, br), 3.65 (2H, d, J=11.7 Hz), 6.19 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.39 (1H, dd, J=1.9, 3.4 Hz), 7.40-7.50 (1H, m), 7.55 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.70-7.90 (2H, m), 7.94 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.74 (1H, br), 10.65 (1H, br) |
| 84 | F: 303 |
| 85 | F: 364; NMR: 1.74 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.85-1.92 (2H, m), 1.95-2.09 (3H, m), 2.28-2.35 (2H, m), 2.60-2.68 (3H, m), 2.85-2.98 (3H, m), 7.23-7.29 (3H, m), 7.61 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.63 (1H, br), 7.78 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.45 (2H, dd, J=1.5, 4.4 Hz), 9.33 (1H, s), 12.66 (1H, brs) |
| 86 | F: 457,459; NMR: 2.23-2.43 (6H, m), 3.10-3.25 (4H, m), 3.61 (1H, m), 3.71 (2H, d, J=11.7 Hz), 4.19 (2H, t, J=5.9 Hz), 6.93 (1H, m), 7.16 (1H, dd, J=1.0, 8.3 Hz), 7.37 (1H, m), 7.51-7.62 (2H, m), 7.84 (1H, brs), 7.93 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.05 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.67 (1H, brs), 11.23 (1H, brs) |
| 87 | F: 323 |
| 88 | F: 369 |
| 89 | F: 370; NMR: 2.37-2.40 (3H, m), 2.41 (3H, s), 3.10-3.20 (2H, m), 3.42-3.27 (5H, m), 3.61 (1H, br), 3.77 (2H, d, J=11.7 Hz), 7.57 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.85 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.04 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.60 (1H, br), 8.99 (1H, s), 11.41 (1H, brs) |

| 90 | F: 437; NMR: 2.21-2.42 (6H, m), 3.10-3.33 (4H, m), 3.46 (1H, m), 3.70 (2H, d, J=11.8 Hz), 3.85 (3H, s), 4.18 (2H, t, J=5.9 Hz), 7.06 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.47-7.57 (2H, m), 7.70 (1H, dd, J=1.9, 7.8 Hz), 7.83 (1H, brs), 7.91 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.02 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.69 (1H, brs), 11.04 (1H, brs) |
|----|--|
| 91 | F: 364 |

表10

| Cmpd | X-Y-Z | Cmpd | X-Y-Z |
|------|---|------|---|
| 1 | -(CH ₂) ₃ NH-Boc | 14 | -(CH ₂) ₃ O-CO-CO-OBn |
| 2 | -(CH ₂) ₃ O-CONH-Bn | 15 | -(CH ₂) ₃ O-CO-CO-NHBn |
| 3 | -(CH ₂) ₃ NHCONH-Ph | 16 | -(CH ₂) ₃ NH-CO-CO-OBn |
| 4 | -(CH₂)₃NHCSNH-Ph | 17 | -(CH ₂) ₃ NH-CO-CO-NHBn |
| 5 | -(CH ₂) ₃ CO-NH-NHPh | 18 | -(CH ₂) ₃ NH-C(NH)-NH ₂ |
| 6 | -(CH ₂) ₃ -NH-NHCOPh | 19 | -(CH ₂) ₃ NH-C(N-CN)-NH ₂ |
| 7 | -(CH ₂) ₃ NH-SO ₂ -Me | 20 | -(CH ₂) ₄ C(NH)-NH ₂ |
| 8 | -(CH ₂) ₃ SO ₂ -NHBn | 21 | -(CH ₂) ₄ C(N-CN)-NH ₂ |
| 9 | -(CH ₂) ₃ SO ₂ -OBn | 22 | -(CH ₂) ₂ P(O)(OEt) ₂ |
| 10 | -(CH ₂) ₃ SO ₂ -NH-NHEt | 23 | -(CH ₂) ₃ NH-NHSO ₂ -Me |
| 11 | -(CH ₂) ₃ O-_N | 24 | -(CH ₂) ₃ O- |
| 12 | -(CH ₂) ₃ S-\(\bigcirc\) | 25 | -(CH ₂) ₃ |
| 13 | O-N -(CH ₂) ₃ -N-Ph | 26 | -(CH ₂) ₃ |

$$\begin{array}{c|c} O & NH_2 \\ \hline & N \\ N & H \end{array}$$

| Cmpd | A | Cmpd | A | Cmpd | A |
|------|---|------|---|------|--------------------------------------|
| 27 | $ \begin{array}{c} H \\ N \\ \longrightarrow (CH_2)_2 Ph \\ O H \end{array} $ | 38 | N-(CH ₂) ₅ CH ₃ | 49 | Ph-(CH ₂) ₄ N |
| 28 | O N-(CH ₂) ₃ OPh O | 39 | N-(CH ₂) ₃ OPh | 50 | N:N |
| 29 | ⟨CH ₂) ₅ CH ₃ | 40 | CI N-(CH ₂) ₄ O- | 51 | N N |
| 30 | (CH ₂) ₂ OPh | 41 | N-(CH ₂) ₄ OPh | 52 | (CH₂)₄Ph —⟨N |
| 31 | $ N$ -(CH $_2$) $_3$ OPh | 42 | N-(CH ₂) ₄ OPh | 53 | $ (CH_2)_2OPh$ O |
| 32 | CI (CH ₂) ₄ O-(| 43 | N-(CH ₂) ₃ OPh | 54 | $-\stackrel{N}{\circ}$ |
| 33 | —⟨CH ₂)₄OPh | 44 | $N^{-}(CH_2)_4O$ | 55 | ~NS |
| 34 | ──N-(CH ₂) ₃ SPh | 45 | N-(CH ₂) ₄ OPh | 56 | — N-N H N-N N-N |
| 35 | ──N-(CH ₂) ₃ NHPh | 46 | $ \left(\text{CH}_2\right)_5\text{CH}_3$ | 57 | ~\n\] |
| 36 | N-(CH ₂) ₃ N(Me)Ph | 47 | —(CH ₂)₃OPh | 58 | → N OMe |
| 37 | $N-(CH_2)_3$ | 48 | CI N-(CH ₂) ₄ O- | 59 | ₩. |

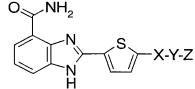
| 60 | -(CH ₂) ₃ -(S | 66 | —⟨∑N-(CH₂)₄OPh | 72 | -A |
|----|---------------------------------------|----|---|----|----|
| 61 | $ N^-(CH_2)_3$ $ 0$ | 67 | N-(CH ₂) ₅ CH ₃ | 73 | Z |
| 62 | N-(CH ₂) ₃ | 68 | N-(CH ₂) ₃ OPh | | |
| 63 | N-(CH ₂) ₄ OPh | 69 | CI N-(CH ₂) ₄ O- | | |
| 64 | $ N^-(CH_2)_3OPh$ | 70 | N-(CH ₂) ₃ OPh | | |
| 65 | N-(CH ₂) ₃ OPh | 71 | N-(CH ₂) ₃ OPh | | |

表12

$$\begin{array}{c|c} O & NH_2 \\ \hline & N \\ N & -X-Y-Z \\ \end{array}$$

| Cmpd | X-Y-Z | Cmpd | X-Y-Z |
|------|--|------|--|
| 74 | -(CH₂)₄Me | 78 | -S-(CH ₂) ₂ OPh |
| 75 | -(CH₂)₃OPh | 79 | -O-(CH ₂) ₂ SPh |
| 76 | -(CH₂)₃SPh | 80 | -S-(CH ₂) ₂ SPh |
| 77 | -O-(CH ₂) ₂ OPh | | |

表13



| Cmpd | X-Y-Z | Cmpd | X-Y-Z |
|------|---------------------------------------|------|--------------------------------------|
| 81 | -CO(CH ₂) ₂ Ph | 84 | -Me |
| 82 | -CO-CH=CHPh | 85 | -(CH₂)₃Ph |
| 83 | -CO-C ≡ C-Ph | 86 | -(CH ₂) ₃ OPh |

請 求 の 範 囲

1. 一般式(I)又は(II)で示されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

(式中の記号は以下の意味を有する。

R¹:H、低級アルキル、ハロゲン又はハロゲンで置換された低級アルキル基、

 $R^2: H$ 、低級アルキル又は CO-低級アルキル基、

A:置換基を有していてもよいヘテロ環基、但し、該ヘテロ環が含窒素非芳香属ヘテロ環の場合、該ヘテロ環は G^1 群から選択される基を $1\sim4$ 個有する、

 G^1 群:式(i)ー X^0 ー Y^2 ー Z^1 、(ii)ー X^0 ー Y^3 ー Z^3 、(iii)ー X^0 ー Y^5 ー Z^2 、(iv)ー X^1 ー Y^1 ー Z^1 、(v)ー X^1 ー Y^4 ー Z^3 、(vi)ー X^1 ー Y^5 ー Z^2 で表される基、

X⁰:結合、

 $X^{1}: C_{1-8}$ アルキレン又は $CO-C_{1-7}$ アルキレン、

 $X^2: C_{9-12}$ アルキレン、 $CO-C_{8-12}$ アルキレン、 C_{2-12} アルケニレン、 C_{2-12} アルケニレン、 C_{2-12} アルケニレン又は $CO-C_{2-12}$ アルキニレン、

Y¹: CO、N(R³)、CON(R³)又は結合、

R³: H、低級アルキル又は CO-低級アルキル基、

Y²: CO₂ 又は Y¹ に記載の基、

 Y^3 : O、S、N(R³)CO、O-CONH、NHCO₂、NHCONH、NHCSNH、CONHNH、NHNHCO、O-COCO₂、O-COCONH、NHCOCO₂、NHCOCONH、C(NH)NH、C(N-CN)NH、NHC(NH)NH、NHC(N-CN)NH、SO₂-O、SO₂NH、SO₂NHNH又はP(O)(OR³)O、

Y⁴: CO₂又は Y³に記載の基、

 $Y^5: SO, SO_2, O-CO, N(R^3)CO_2, NHSO_2 \ni ki NHNHSO_2,$

 $Y^6: Y^1$ 又は Y^4 に記載の基、

Z¹:環原子である炭素原子で結合する置換基を有していてもよいヘテロ環基、Z²:置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有していてもよいヘテロ環基、

 $Z^3: H 又は Z^2 に記載の基。)$

- 2.2-(チオフェン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-[1-(3-フェノキシプロピル)ピペリジン-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-{1-[3-(チオフェン-2-イル)プロピル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-{1-[3-(2-クロロフェノキシ]プロピル)ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド、2-[1-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミドからなる群から選択される請求の範囲1記載のベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。
- 3. 請求の範囲1記載のベンゾイミダゾール誘導体又はその塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。
- 4. PARP 阻害剤である請求の範囲3記載の医薬組成物。
- 5. 炎症性疾患の予防又は治療剤である請求の範囲4記載の医薬組成物。
- 6.慢性関節リウマチの予防又は治療剤である請求の範囲5記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06319

| | | i | | | |
|--|--|--|---|--|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ | | | | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | | | | |
| | S SEARCHED | | | | |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ C07D401/04, 409/04, 417/04, 403/04, 405/04, 401/14, 409/14, 405/14, 413/04, 451/00, 451/02, 451/14, 453/02, C07D417/14, 487/04, A61K31/4439, 454, 4184, 427, 4709, 497, 498, 506, 501, 4375, 4545, 4725, 428, 423, 517, 502, A61P43/00, 29/00 | | | | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | | | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS, REGISTRY (STN) | | | | | |
| C. DOCU | MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where app | propriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | | |
| A | WO, 97/04771, A1 (NEWCASTLE UNIVE 13 February, 1997 (13.02.97), & CA, 2225465, A & AU, 96662 & EP, 841924, A1 & CN, 11959 & JP, 11-510154, A & BR, 96100 & NO, 9800414, A & US, 61002 | 240, A 985, A 951, A | 1-6 | | |
| PX | WO, 00/32579, A1 (BASF AKTIENGE 08 June, 2000 (08.06.00), & DE, 19916460, A | SELLSCHAFT), | 1-6 | | |
| A | DENNY W.A. et al., "Potential Sructure-activity rela 2-phenylbenzimidazole-4-carboxa minimal DNA-intercalating agent topoisomerase II", J.Med.Chem., | ationships for mides, a new class of s which may not act via | 1-6 | | |
| Furth | er documents are listed in the continuation of Box C. | See patent family annex. | | | |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed Date of the actual completion of the international search 22 November, 2000 (22.11.00) "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such document is combination being obvious to a person skilled in the art document member of the same patent family Date of the actual completion of the international search 22 November, 2000 (22.11.00) Date of mailing of the international search report 05 December, 2000 (05.12.00) | | | e application but cited to crlying the invention claimed invention cannot be red to involve an inventive claimed invention cannot be when the document is documents, such skilled in the art family | | |
| Japanese Patent Office | | Authorized officer Telephone No. | | | |
| Essaimile ! | No. | L LEIERNONE NO | | | |

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C1⁷ C07D401/04, 409/04, 417/04, 403/04, 405/04, 401/14, 409/14, 405/14, 413/04, 451/00, 451/02, 451/14, 453/02, C07D417/14, 487/04, A61K31/4439, 454, 4184, 427, 4709, 497, 498, 506, 501, 4375, 4545, 4725, 428, 423, 517, 502, A61P43/00, 29/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C1⁷ C07D401/04, 409/04, 417/04, 403/04, 405/04, 401/14, 409/14, 405/14, 413/04, 451/00, 451/02, 451/14, 453/02, C07D417/14, 487/04, A61K31/4439, 454, 4184, 427, 4709, 497, 498, 506, 501, 4375, 4545, 4725, 428, 423, 517, 502, A61P43/00, 29/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS, REGISTRY (STN)

| C. 関連すると認められる文献 関連すると認められる文献 関連すると認められる文献 | ス |
|---|---|
| カテゴリー* 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 請求の範囲 | _ |
| A WO, 97/04771, A1 (NEWCASTLE UNIVERSITY VENTURES LIMITED), 13. 2月. 1997 (13. 02. 97) & CA, 2225465, A&AU, 9666240, A&EP, 841924, A1&CN, 1195985, A&JP, 11-510154, A&BR, 9610051, A&NO, 9800414, A&US, 6100283, A | ; |

x C欄の続きにも文献が列挙されている。

| パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す もの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日 以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行 日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する 文献(理由を付す)
- 「O」ロ頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願目前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって 出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論 の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明 の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以 上の文献との、当業者にとって自明である組合せに よって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 22.11.00 国際調査報告の発送日 05.12.00 国際調査機関の名称及びあて先 特許庁審査官(権限のある職員) 4 P 9159 国永 保 印 軍便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 電話番号 03-3581-1101 内線 3490

| C (続き). 引用文献の | (続き). 関連すると認められる文献 文献の 関連する | | | |
|------------------|---|----------|--|--|
| カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 請求の範囲の番号 | | |
| PΧ | WO, 00/32579, A1 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT), | 1 - 6 | | |
| | 8.6月.2000(08.06.00)& | | | |
| | DE, 19916460, A | | | |
| A | DENNY W.A. et al., "Potential antitumor agents. 59. Sructure-activity relationships for 2-phenylbenzimidazole-4-carboxamides, a new class of minimal DNA-intercalating agents which may not act via topoisomerase II", J. Med. Chem., (1990), 33(2), p. 814-9 | 1-6 | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | į | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

(12) International Application Published Under the Patent Cooperation Treaty

(19) World Intellectual Property Organization International Bureau





(43) International Publication Date March 29, 2001 (03.29.2001)

(10) International Publication Number WO 01/21615 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 401/04, 409/04, 417/04, 403/04, 405/04, 401/14, 409/14, 405/14, 413/04, 451/00, 451/02, 451/14, 453/02, 417/14, 487/04, A61K 31/4439, 31/454, 31/4184, 31/427, 31/4709, 31/497, 31/498, 31/506, 31/501, 31/4375, 31/4545, 31/4725, 31/428, 31/423, (74) Agent: NAGAI, Shozo, et al.; Patent Department, YAMA-31/517, 31/502, A61P 43/00, 29/00

(21) International Application Number: PCT/JP00/06319

September 14, 2000 (09.14.2000) (22) International Filing Date:

(25) International Application Language:

Japanese

(26) International Publication Language:

Japanese

(30) Priority Data:

Japanese Patent Application H11/264431 September 17, 1999 (09.17.1999) JP

Japanese Patent Application 2000/170715

June 7, 2000 (06.07.2000) JP

(71) Applicant (for all designated states except US):

YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP/JP); 3-11 Nihonbashi Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8411

- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): TAKAYAMA, Kazuhisa (JP/JP). KOGA, Yuji (JP/JP). MASUDA, Naoyuki (JP/JP). MIYAZAKI, Yoji (JP/JP). KIMURA, Takenori (JP/JP). NA-GASHIMA, Shinya (JP/JP). OKAMOTO, Yoshinori (JP/JP).

OKADA, Yohei (JP/JP). TAKEUCHI, Makoto (JP/JP). c/o YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD., 21 Miyukigaoka, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-8585 (JP).

- NOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD., 17-1 Hasune 3chome, Itabashi-ku, Tokyo 174-8612 (JP).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO Patents (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian Patents (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European Patents (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patents (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Attached Documentation **International Search Report**

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) TITLE OF THE INVENTION: BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

[see source for English and formulas]

/Continued overleaf/

WO 01/21615 A1



(57) ABSTRACT:

A compound useful in treatments for various diseases in which PARP participates is provided. The compound is a benzimidazole derivative represented by the following formula (I) or (II), which has a heterocyclic group in the 2-position and a carbamoyl group in the 4-position, or a salt thereof.

[see source for formulas]

(The symbols in the formulas have the following meanings.

R¹: H, lower alkyl, or the like

R²: H, lower alkyl, or the like

A: heterocyclic group or the like which may have substituents.)

SPECIFICATION

BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

TECHNICAL FIELD

The present invention relates to a benzimidazole derivative which is useful as a pharmaceutical, specifically, as a PARP inhibitor.

BACKGROUND ART

Rheumatoid arthritis (chronic rheumatism, RA), a type of polyarthritis with a repeating cycle of recurrence and remission, is a disease that causes joint destruction, involves extraarticular symptoms, and is sometimes life-threatening. Features of RA include (1) the infiltration of mononuclear cells, (2) the proliferation of synovial cells, and (3) tissue breakdown as a result. Therefore, the objectives of drug therapy are the maintenance of joint function and the prevention of bone destruction observed in x-rays.

Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) is an intranuclear enzyme of 113 kDa. It is known that the two Zn finger motifs located at the N-terminal of PARP recognize damage to DNA chains and cause a reaction which polymerizes the ADP-ribose part of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) with various nuclear proteins including histones or DNA topoisomerase I or II in the vicinity. Excessive PARP activation is therefore thought to cause the depletion of intracellular NAD and ATP content and lead to cell death (J. Clin. Invest., 77, 1312-1330 (1986)).

It is widely known that NO, active enzymes or their reaction products, peroxynitrites, are powerful mediators that cause tissue disorders in various inflammatory diseases. These tissue disorders are considered to be the result of PARP activating as it recognizes damage to DNA chains caused by NO, active enzymes or peroxynitrites, thereby inducing the depletion of energy (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93 1753-1758 (1996)). It has also become clear that cell infiltration at the time of inflammation is strongly suppressed by the inhibition of PARP activation (J. Exp. Med., 186, 1041-1049 (1997), Immunology, 93, 96-101 (1998)).

1

The activation of PARP is suggested from the fact that, in RA patients, active oxygen production capability is increased in synovial fluid cells (Z. Rheumatol., 46, 227-232 (1987)), the fact that the quantities of NO₂⁻ ions in synovial fluid and in serum are markedly increased (Ann. Rheum. Dis., 51, 1219-1222 (1992)), the fact that damage to DNA chains is increased in peripheral mononuclear cells (Ann. Rheum. Dis., 51, 8-12 (1992)), and the fact that NAD content is reduced (Int. J. Clin. Pharm. Res., 14, 57-63 (1994)), for example, and it is thought that cell infiltration or tissue breakdown is caused as a result.

PARP inhibitors are therefore considered useful as therapeutic drugs for inflammatory diseases, including RA.

As benzimidazole derivatives demonstrating PARP inhibitory activity, the following compound was reported in Unexamined Patent Application Publication WO97/04771:

[see source for formula]

(In the formula, R and R' each represent H, an alkyl, hydroxyalkyl, acyl, substitutable aryl or substitutable aralkyl),

and the following formula was reported in Unexamined Patent Application Publication WO00/26192:

[see source for formulas]

(see the gazette in question for the symbols in the formulas).

In these benzimidazole derivatives, the cyclic group in the 2-position of benzimidazole is limited to a phenyl group. Moreover, the PARP inhibitory activity of these derivatives was also inadequate.

Therefore, although PARP inhibitors can be expected to demonstrate excellent effects as drugs for treating inflammatory diseases, including RA, a PARP inhibitor that is sufficiently satisfactory with regard to the issue of inhibitory activity has not yet been found, and the development of a novel PARP inhibitory having excellent inhibitory activity is much needed.

The following benzimidazole derivative having a carbamoyl group in the 4-position and a cyclic group including a heterocycle in the 2-position has been reported (J. Med. Chem., 33, 814-819 (1990)), but only its antitumor activity has been reported with regard to the applications of this compound, and its action on PARP has been neither disclosed nor implied.

[see source for formula]

(In the formula, R represents a phenyl, 2-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl or 2-pyrrolyl group or the like.)

DISCLOSURE OF THE INVENTION

As a result of dedicated research regarding compounds that inhibit PARP, the present inventors, etc. completed the present invention with the discovery that a benzimidazole derivative which has an unsubstituted carbamoyl group in the 4-position and a heterocyclic group in the 2-position has favorable PARP inhibitory activity and is useful as a drug for the prevention, treatment or diagnosis of diseases in which PARP participates.

In other words, the present invention provides a benzimidazole derivative represented by the following general formula (I) or (II) (hereinafter called "compound of the present invention") or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutical – a PARP inhibitor, in particular – containing one or more of these compounds as active ingredients.

[see source for formulas]

(The symbols in the formulas have the following meanings.

R¹: H, lower alkyl, halogen or a lower alkyl group substituted with halogens;

R²: H, lower alkyl or a CO-lower alkyl group;

A: substitutable heterocyclic group; however, when the heterocycle is a non-aromatic heterocycle

3

containing nitrogen, the heterocycle has between 1 and 4 groups selected from group G1;

Group G^1 : group represented by formula (i) $-X^0-Y^2-Z^1$, (ii) $-X^0-Y^3-R^5$, (iii) $-X^0-Y^5-Z^2$, (iv) $-X^1-Y^1-Z^1$, (v) $-X^1-Y^4-Z^3$, (vi) $-X^1-Y^5-Z^2$, (vii) $-X^2-Y^6-Z^3$ or (viii) $-X^2-Y^5-Z^2$;

X⁰: bond;

 X^1 : C_{1-8} alkylene or CO- C_{1-7} alkylene;

 X^2 : C_{9-12} alkylene, $CO-C_{8-12}$ alkylene, C_{2-12} alkenylene, C_{2-12} alkynylene, $CO-C_{2-12}$ alkynylene or $CO-C_{2-12}$ alkynylene;

Y¹: CO, N(R³), CON(R³) or a bond; R³: H, lower alkyl or CO-lower alkyl group;

 Y^2 : CO_2 or group described in Y^1 ;

Y³: O, S, N(R³)CO, O-CONH, NHCO₂, NHCONH, NHCSNH, CONHNH, NHNHCO, O-COCO₂, O-COCONH, NHCOCO₂, NHCOCONH, C(NH)NH, C(N-CN)NH, NHC(NH)NH, NHC(N-CN)NH, SO₂-O, SO₂NH, SO₂NHNH or P(O)(OR³)O;

 Y^4 : CO_2 or group described in Y^3 ;

Y⁵: SO, SO2, O-CO, N(R³)CO₂, NHSO₂ or NHNHSO₂;

 Y^6 : group described in Y^1 or Y^4 ;

Z¹: heterocyclic group which may have substituents bonding with carbon atoms, which are ring atoms;

Z²: lower alkyl which may have substituents, cycloalkyl which may have substituents, aryl which may have substituents, or a heterocyclic group which may have substituents;

 Z^3 : H or a group described in Z^2 .

This is the same hereinafter.)

Hereinafter, the present invention will be described in detail.

In this specification, "alkyl", "alkylene", "alkenylene" and "alkynylene" refer to straight chain or branched hydrocarbon chains. "Lower" means that it has a carbon number between 1 and 6, and a "lower alkyl" is preferably a lower alkyl group with a carbon number between 1 and 4 and more preferably a methyl, ethyl or isopropyl group. "Alkenylene" means that an alkyl chain has one or

more double bonds in arbitrary positions, and "alkynylene" means that an alkyl chain has one or more triple bonds in arbitrary positions.

"Halogens" refer to F, Cl, Br and I and are preferably F, Cl and Br.

A "lower alkyl group substituted with halogens" is preferably a fluoromethyl, trifluoromethyl or trifluoroethyl group.

A "cycloalkyl group" is preferably a cycloalkyl group with a carbon number between 3 and 8 and even more preferably a cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl group.

An "aryl group" is preferably a monocyclic to tricyclic aryl group with a carbon number between 6 and 14. This is more preferably a phenyl or naphthyl group. In addition, a 5-8-member cycloalkyl ring may contract around a phenyl group to form an indanyl or tetrahydronaphthyl group, for example.

A "heterocyclic group" refers to a 5-8-member monocyclic to tricyclic heterocyclic group containing between 1 and 4 hetero atoms selected from O, S and N as ring atoms. Arbitrary carbon atoms, which are ring atoms, may be substituted with oxo groups (including acetal forms such as 1,3-dioxolane rings derived from oxo groups), and S or N may be oxidized to form an oxide. The heterocyclic group may also be bridged or may form a spiro ring. Preferable examples include pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, quinolinyl, quinozolinyl, quinoxalinyl, cinnolinyl, pyrrolidinyl, piperidyl, morpholinyl, piperazinyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, homopiperazinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, chromanyl, dioxolanyl, 8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-yl, 9-azabicyclo[3.3.1]nonane-3-yl, 3-azabicyclo[3.2.1]octane-6-yl, 7-azabicyclo[2.2.2]octane-2-yl, 2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-4-yl, 1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-yl, 1-azabicyclo[2.2.2]octane-9-yl, 2-azaspiro[4.5]decane-8-yl, 2-azaspiro[4.4]nonane-7-yl and 8- azaspiro[4.5]decane-2-yl groups.

Even more preferable are pyridyl, pyridazinyl, furyl, thiazolyl, pyrrolidinyl, piperidinyl and 8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-yl groups, for example.

A "non-aromatic heterocyclic group containing nitrogen" refers to a heterocyclic group that is not aromatic, which has at least one N atom as a ring atom and may also have one O or S atom. Arbitrary carbon atoms, which are ring atoms, may be substituted with oxo groups. These are preferably pyrrolidinyl, piperidyl, morpholinyl, piperadinyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl and homopiperazinyl groups and more preferably pyrrolidinyl and piperidyl groups.

A "heterocyclic group which bonds with carbon atoms, which are ring atoms," refers to a heterocyclic in which the ring atoms bonding to the adjacent group represented by Y^1 or Y^2 , which is a linker, are carbon atoms. For example, although this does not include 1-piperidyl, it includes 2-, 3- or 4-piperidyl.

There are no particular restrictions regarding the substituents of "heterocycles which may have substituents" in A as long as they are groups which can be used as the substituents of these rings, and they may have between 1 and 4 of these substituents. Preferable substituents are the groups shown in group G^0 below, and this group G^0 includes group G^1 described above.

Group G^0 : Group represented by the formula -X-Y-Z.

In the formula, X represents a bond, C_{1-12} alkylene, C_{2-12} alkenylene, C_{2-12} alkynylene, $CO-C_{1-12}$ alkylene, $CO-C_{2-12}$ alkenylene, $CO-C_{2-12}$ alkynylene, Y represents a bond, CO, C

may have substituents, or a heterocyclic group which may have substituents; and when X is a C_{9} . C_{12} alkylene, C_{2} . C_{12} alkenylene or C_{2} . C_{12} alkynylene, Y is a bond, O, S or N(R³) and Z is H, a lower alkyl which may have substituents, a cycloalkyl which may have substituents, an aryl which may have substituents, or a heterocyclic group which may have substituents. As more preferable substituents in group G⁰, when X is a C₁.C₈ alkylene and Y is a bond in formula -X-Y-Z, Z is preferably a heterocyclic group which may have substituents; when X is a C₁-C₈ alkylene and Y is O or S, Z is preferably a lower alkyl which may have substituents, a cycloalkyl which may have substituents, an aryl which may have substituents, or a heterocyclic group which may have substituents; and when X is a C₉.C₁₂ alkylene, C₂.C₁₂ alkenylene or C₂.C₁₂ alkynylene, Y is preferably a bond, O, S or N(R³) and Z is preferably H, a lower alkyl which may have substituents, a cycloalkyl which may have substituents, an aryl which may have substituents, or a heterocyclic group which may have substituents. As even more preferable substituents in group G^0 , when X is a C_1 - C_8 alkylene and Y is a bond in formula -X-Y-Z, Z is preferably a heterocyclic group which may have substituents; when X is a C₁.C₈ alkylene and Y is O or S, Z is preferably an aryl group which may have substituents; and when X is a C₉.C₁₂ alkylene, C₂.C₁₂ alkenylene or C₂.C₁₂ alkynylene, Y is preferably a bond and Z is preferably a lower alkyl which may have substituents or an aryl group which may have substituents. The preferable ranges in group G^0 described above may also be applied to group G^1 .

There are no particular restrictions regarding the substituents of "lower alkyl groups which may have substituents" as long as they are groups which can be used as substituents, but they are preferably groups selected from a group comprising halogens, OH, O-C₁₋₂₀ hydrocarbon groups, SH, S-C₁₋₂₀ hydrocarbon groups, CO-C₁₋₂₀ hydrocarbon groups, CO₂H, COO-C₁₋₂₀ hydrocarbon groups, CONH₂, CONH-lower alkyl, CON(lower alkyl)₂, NHCO-lower alkyl, NHCO₂-lower alkyl, NHCONH-lower alkyl, NH-lower alkyl, N(lower alkyl)₂, CN and NO₂ groups. They may have between 1 and 4 of these substituents. In addition, "C₁₋₂₀ hydrocarbon groups" include alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, alkylene-cycloalkyl, alkenylene-cycloalkyl,

alkynylene-cycloalkyl, alkylene-aryl, alkenylene-aryl and alkynylene-aryl, for example, and these may also have substituents. It is preferable for these substituents to be groups selected from a group comprising, halogens, OH, O-lower alkyl, SH, S-lower alkyl, CO-lower alkyl, CO₂H, COO-lower alkyl, CONH₂, CONH-lower alkyl, CON(lower alkyl)₂, NHCO-lower alkyl, NHCO₂-lower alkyl, NHCONH-lower alkyl, NH-lower alkyl, N(lower alkyl)₂, CN and NO₂ groups, and they may have between 1 and 4 of these substituents.

There are no restrictions regarding the substituents of "cycloalkyl groups which may have substituents" as long as they are groups which can be used as substituents for these rings, but they are preferably groups selected from a group comprising C_{1-20} hydrocarbon groups, O- C_{1-20} hydrocarbon groups, halogens, lower alkyls substituted with halogens and oxo groups (including acetal forms such as 1,3-dioxolane rings derived from oxo groups) and even more preferably lower alkyl groups. They may have between 1 and 4 of these substituents.

There are no restrictions regarding the substituents of "aryl groups which may have substituents" and "heterocyclic groups which may have substituents" as long as they are groups which can be used as substituents for these rings, but they are preferably groups selected from a group comprising C₁₋₂₀ hydrocarbon groups, halogens, lower alkyls substituted with halogens, OH, O-C₁₋₂₀ hydrocarbon groups, SH, S-C₁₋₂₀ hydrocarbon groups, CO-C₁₋₂₀ hydrocarbon groups, CO₂H, COO-C₁₋₂₀ hydrocarbon groups, CONH₂, CONH-lower alkyl, CON(lower alkyl)₂, NHCO-lower alkyl, NHCO₂-lower alkyl, NHCONH-lower alkyl, NH-lower alkyl, N(lower alkyl)₂, CN and NO₂ groups, and are even more preferably groups selected from a group comprising lower alkyls, halogens and O-lower alkyls. They may have between 1 and 4 of these substituents.

Preferable compounds of the present invention are compounds in which R¹ is H, a lower alkyl or a halogen, R² is H or a lower alkyl, and A is a heterocyclic group selected from pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, quinolinyl, quinazolinyl

quinoxalinyl, cinnolinyl, pyrrolidinyl, piperidyl, morpholinyl, piperadinyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, homopiperidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, chromanyl and dioxolanyl, and this heterocyclic group may have substituents. Preferable substituents of this heterocyclic group are nonyl groups, undecyl groups, phenylethyl groups, phenylbutyl groups, heptenyl groups, phenylethenyl groups, phenylpropenyl groups, 4-methoxyphenylpropenyl groups, phenoxyethyl groups, 2-chlorophenoxyethyl groups, phenoxypropyl groups, 2-chlorophenoxypropyl groups, 2cyanophenoxypropyl groups, 2-bromophenoxypropyl groups, 2-trifluoromethyl phenoxypropyl groups, 2-methylphenoxypropyl groups, 2-nitrophenoxypropyl groups, 2-methoxycarbonyl phenoxypropyl groups, 2,6-dichlorophenoxypropyl groups, 3-chlorophenoxypropyl groups, 3-(2,3dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)oxypropyl groups, 4-trifluoromethyl phenoxypropyl groups, 4bromophenoxypropyl groups, 4-nitrophenoxypropyl groups, 4-methoxyphenoxypropyl groups, 4methylphenoxypropyl groups, phenoxybutyl groups, phenoxybentyl groups, phenylthiopropyl groups, thenylpropyl groups, pyridylpropyl groups, methylthiazolylethyl groups, hexylamino groups, cyclohexylmethylamino groups, phenethylamino groups, phenylpropylamino groups, phenoxyethylamino groups, benzyloxo groups, phenylpropyloxy groups, benzylthio groups, phenethylthio groups and phenylpropylthio groups.

The following compounds are examples of the most preferable compounds of the present invention: 2-(thiophene-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide, 2-(2-methoxypyridine-5-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide, 2-(2-ethylaminopyridine-5-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide, 2-(pyridine-4-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide, 2-(1-nonylpiperidine-4-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide, 2-{1-[3-(thiophene-2-yl)propyl]piperidine-4-yl}-1H-benzimidazole-4-carboxamide, 2-[1-(3-phenoxypropyl)piperidine-4-yl]-1H-benzimidazole-4-carboxamide, 2-{1-[3-(2-chlorophenoxy)propyl]piperidine-4-yl}-1H-benzimidazole-4-carboxamide, 2-{1-[3-(2-bromophenoxy)propyl]piperidine-4-yl}-1H-benzimidazole-4-carboxamide, 2-{1-[3-(2-bromophenoxy)propyl]piperidine-4-yl}-1H-benzimidazole-4-carboxamid

2-{1-[3-(2-cyanophenoxy)propyl]piperidine-4-yl}-1H-4-yl}-1H-benzimidazole-4-carboxamide, benzimidazole-4-carboxamide, 2-{1-[3-(2-trifluoromethylphenoxy)propyl]piperidine-4-yl}-1Hbenzimidazole-4-carboxamide, 2-{1-[3-(2-methylphenoxy)propyl]piperidine-4-yl}-1H-benzimidazole-4-carboxamide, 2-{1-[3-(2-nitrophenoxy)propyl]piperidine-4-yl}-1H-benzimidazole-4-carboxamide, 2-{1-[3-(3-chlorophenoxy)propyl]piperidine-4-yl}-1H-benzimidazole-4-carboxamide, 2-{1-[3-(4-chlorophenoxy)propyl]piperidine-4-yl}-1H-benzimidazole-4-carboxamide, 2-{1-[3-(4-trifluoromethylphenoxy)propyl]piperidine-4-yl}-1H-benzimidazole-4-carboxamide, 2-{1-[3-(4-bromophenoxy)propyl]piperidine-4-yl}-1H-benzimidazole-4-carboxamide, 2-{1-[3-(4-nitrophenoxy) propyl]piperidine-4-yl}-1H-benzimidazole-4-carboxamide, 2-{1-[3-(4-methoxyphenoxy)propyl] piperidine-4-yl}-1H-benzimidazole-4-carboxamide, 2-{1-[3-(4-methylphenoxy)propyl]piperidine-4-yl}-1H-benzimidazole-4-carboxamide, 2-[1-(4-phenoxybutyl)piperidine-4-yl]-1H-benzimidazole -4-carboxamide, 2-[1-(3-phenylthiopropyl)piperidine-4-yl]-1H-benzimidazole-4-carboxamide, 2-[1-(3-phenyl-2-propane-1-yl)piperidine-4-yl]-1H-benzimidazole-4-carboxamide.

The compounds of the present invention are in equilibrium with compounds represented by general formulas (I) and (II) when R^2 is H. The present invention includes compounds with these equilibrium relationships.

Geometric isomers or tautomers are sometimes present in the compound of the present invention due to the types of substituents, but the present invention includes compounds in which these isomers are separated or mixed. In addition, the compound of the present invention sometimes has asymmetric carbon atoms, and isomers based on asymmetric carbon atoms may be present. The present invention includes mixtures of these optical isomers and compounds in which the isomers are isolated. The present invention also includes compounds formed by labeling the compound of the present invention with radioactive isotopes.

Pharmacologically acceptable prodrugs are also included in the compounds of the present invention. A pharmacologically acceptable prodrug is a compound having groups that are trans-

formed into NH₂, OH or CO₂H or the like of the present invention by solvolysis or under physiological conditions. Examples of groups forming prodrugs include the groups described in Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) or "The Development of Pharmaceuticals" (Hirokawa Shoten, 1990) Vol. 7: Molecular Design 163–198.

Further, the compound of the present invention also sometimes forms salts with bases due to acid addition salts or the types of substituents, and these salts are included in the present invention as long as they are pharmaceutically acceptable salts. Specific examples include acid addition salts with inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfuric acid, nitric acid and phosphoric acid or organic acids such as formic acid, acetic acid, propionic acid, oxalic acid, malonic acid, succinic acid, fumaric acid, maleic acid, lactic acid, malic acid, tartaric acid, citric acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, aspartic acid and glutamic acid, salts with inorganic bases such as sodium, potassium, magnesium, calcium and aluminum or organic bases such as methylamine, ethylamine, ethanolamine, lysine and ornithine, and ammonium salts. The present invention further includes various hydrates or solvates and polymorphic substances of the compound of the present invention and pharmaceutically acceptable salts thereof.

(Manufacturing Methods)

The compound of the present invention and pharmaceutically acceptable salts thereof can be manufactured by using the features based on the basic structure or the types of substituents and applying various known synthetic methods. Here, depending on the types of functional groups, it is sometimes effective from the perspective of manufacturing technology to replace the functional groups with appropriate protective groups (groups that can be easily transformed into the functional groups in question) in the stage between raw materials and intermediate. Examples of such functional groups include amino groups, hydroxyl groups and carboxyl groups, and examples of these protective groups include the protective groups described in "Protective Groups in Organic Synthesis (2nd Edition)" by Green and Wuts. These should be appropriately selected and used in accordance with the reaction conditions. With such a method, a desired compound can be obtained by performing a reaction by introducing the protective groups and then removing the protecting groups as necessary.

Typical manufacturing methods for the compound of the present invention will be described hereinafter with regard to general formula (I), but compounds represented by general formula (II) can be similarly manufactured by using the corresponding raw materials.

Manufacturing Method 1

[see source for formulas]

Amidation

(In the formula, R represents H or a lower alkyl group. Other symbols have the meanings described above.)

Manufacturing Method 1 (when R = lower alkyl group)

This manufacturing method is a method for manufacturing compound (I) of the present invention by performing amidation by reacting (III), an ester compound, with ammonia. The reaction is performed between room temperature and a heated environment without a solvent or in a solvent inert to the reaction such as water, an alcohol such as methanol or ethanol, N,N-dimethylformamide (DMF) or tetrahydrofuran (THF). Performing the reaction under pressure is sometimes advantageous to the reaction.

Manufacturing Method 2 (when R = H)

This manufacturing method is a method for manufacturing compound (I) of the present invention by treating (IIIa), a carboxylic acid compound, with ammonia in the presence of a condensing agent (for example, dicyclohexylcarbodiimide (DCC), diisopropylcarbodiimide (DIPC), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carboxamide (WSC), 1,1'-carbonyl bis-1H-imidazole (CDI) or the like) and additionally, in some cases, additives (for example, N-hydroxy succinimide (HONSu), 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) or the like). When carboxylic acid compound (IIIa) has functional groups that are active to the reaction such as hydroxy groups or amino groups, compound (I) of the present invention can be obtained by protecting these functional groups with protective groups, performing this reaction, and removing the protective groups as desired.

Solvents inert to the reaction including halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane and chloroform, aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene, ethers such as diethyl ether, THF and 1,4-dioxane, DMF, dimethylsulfoxide (DMSO) and pyridine can be used. These solvents can be used alone, or two or more solvents can be used in combination.

Manufacturing Method 3 (conversion of substituents or their side chains in cyclic group A)

Various compounds of the present invention can be manufactured by using the compounds of the present invention as raw materials and further subjecting them to reactions.

(1) Alkylation by Nucleophilic Substitution

A compound having an OH group can be used by forming an alkyl halide such as alkyl chloride obtained though a reaction with thionyl chloride or the like or an organic sulfuric acid ester obtained through a reaction with methane sulfonyl chloride, p-toluene sulfonyl chloride or the like and reacting it with a nucleophilic reagent. Alternatively, it can also be manufactured by performing a Mitsunobu reaction. The reaction is performed in an environment between a cooled environment and a heated environment without a solvent or in an organic solvent inert to the reaction such as a halogenated hydrocarbon, an aromatic hydrocarbon, an ether or DMF. Performing the reaction in the presence of a base such as sodium hydride, potassium hydride, lithium diisopropylamide, lithium hexamethyldisilazide, sodium methoxide, potassium tert-butoxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate or potassium carbonate is sometimes advantageous for allowing the reaction to proceed smoothly.

(2) Reductive Alkylation

Alkylation can be performed by reacting a compound having a primary or secondary amine and a carbonyl compound such as a ketone or aldehyde. The reaction can be performed using a conventional method for reductive alkylation (reductive amination from the perspective of the carbonyl compound), such as the method described in "Experimental Chemistry Course (4th Edition)" Vol. 20 (1992) (Maruzen) edited by the Chemical Society of Japan, for example.

(3) Amidation, Sulfonamidation and Esterification

A carboxylic acid or sulfonic acid compound can be manufactured in the presence of a condensing agent or by using reactive derivatives thereof. Reactive derivatives of carboxylic acid or sulfonic acid refer to acid halides, acid anhydrides and active esters. The reaction can be performed using the method described in "Experimental Chemistry Course (4th Edition)" Vol. 22 (1992) (Maruzen) edited by the Chemical Society of Japan, for example.

(4) Carbamation and Ureation

The compound can be manufactured by performing Curtius rearrangement on an acid azide obtained through a reaction between a reactive derivative of carboxylic acid and an azide salt such as sodium azide or a reaction with diphenyl phosphoryl azide (DPPA), or by reacting an isocyanate

form obtained by the Hofmann rearrangement of a primary amide, for example, with a compound having an OH group or an amine compound.

The reaction is performed in an environment between a cooled environment and a heated environment without a solvent or in an organic solvent inert to the reaction such as a halogenated hydrocarbon, an aromatic hydrocarbon, an ether or DMF. When performing the reaction, equivalent quantities can be used, or an excessive quantity of one or the other can be used.

Raw Material Compound Manufacturing Method

Raw material compounds (III) and (IIIa) of the compound of the present invention can be manufactured by conventional methods using the well-known reactions shown in the following synthetic route diagram, for example.

[see source for figure]

Esterification Acylation

Cyclization B Cyclization C Cyclization A

Hydrolysis

(In the formulas, L^2 -CO-A represents carboxylic acid (L^2 = OH) or a reactive derivative thereof. Other symbols have the same meanings as described above.)

Acylation

This manufacturing method is a method for obtaining amide derivative (VII) by reacting compound (VIc) with diaminobenzoic acid ester compound (V). The reaction can be performed in the same manner as described above by applying the conditions for amidation, sulfonamidation and esterification of Manufacturing Method 3 (3).

Cyclization

(Cyclization A) This manufacturing method is a method for obtaining ester compound (III) by performing a ring closure reaction on the amide derivative represented by the general formula (VII) within the molecule. The reaction is performed using a quantity of acid between the quantities used

14

for a catalyst and a solvent in an organic solvent inert to the reaction such as a halogenated hydrocarbon, an aromatic hydrocarbon or an ether or without a solvent in a cooled environment between -78° C and 0° C, in an environment between a cooled environment and room temperature, at room temperature, or in some cases in an environment between room temperature and a heated environment. Examples of the acid to be used include acetic acid, sulfuric acid, hydrochloric acid, phosphoric acid, methanesulfonic acid, p-toluene sulfonic acid, trifluoroacetic acid and trifluoromethanesulfonic acid.

(Cyclization B) This manufacturing method is a method for obtaining carboxylic acid compound (IIIa) by oxidatively performing a ring closure reaction on diaminobenzoic acid compound (IV) and aldehyde compound (VIa). The reaction can be performed between room temperature and a heated environment in a solvent inert to the reaction such as water, an alcohol, acetonitrile, an aromatic hydrocarbon or an ether in the presence of an oxidizing agent using equimolar quantities of diaminobenzoic acid compound (IV) and aldehyde compound (VIa) or an excessive quantity of one or the other. Examples of oxidizing agents include copper compounds (copper acetate, copper chloride or the like), iron compounds (iron acetate or the like), manganese compounds (manganese dioxide, potassium permanganate or the like), chrome compounds (chrome oxide or the like), ruthenium compounds (tetrapropylammonium perruthenate or the like), silver compounds (silver oxide or the like), selenium compounds (selenium nitrate or the like), dimethylsulfoxide, benzofuroxan, nitrobenzene and quinone compounds (chloranyl or the like).

(Cyclization C) This manufacturing method is a method for obtaining ester compound (III) by condensing diaminobenzoic acid ester compound (V) with the carboxylic acid compound represented by general formula (VIb). The reaction is performed under the acidic conditions of an acid such as sulfuric acid, trifluoroacetic acid, trifluoromethanesulfonic acid, anhydrous trifluoroacetic acid, anhydrous trifluoromethanesulfonic acid, phosphoric acid or polyphosphoric acid using equimolar quantities of diaminobenzoic acid ester compound (V) and carboxylic acid compound (VIb) or an excessive quantity of one or the other. The reaction is preferably performed in polyphosphoric acid in an iced or heated environment.

A corresponding ester compound (III) can also be manufactured by subjecting diaminobenzoic acid ester compound (V) to the conditions described above (Cyclization B).

Esterification and Hydrolysis

General esterification/hydrolysis reactions for carboxylic acid can be applied. Specifically, the carboxyl group protection/de-protection reactions shown in "Protective Groups in Organic Synthesis (2nd Edition)" described above can be applied.

In addition, each reaction described in Manufacturing Method 3 above such as amidation, sul-

fonamidation and esterification can also be applied to the manufacture of raw material compounds. Various raw material compounds can be manufactured by applying the same conditions to the raw material compound (III) described above.

The reaction products obtained with each of the manufacturing methods described above can be isolated and purified as free compounds, salts thereof, or various solvates such as hydrates. Salts can be manufactured by subjecting the compounds to ordinary salt formation treatment.

Isolation and purification can be performed by applying normal chemical processes such as extraction, concentration, removal, crystallization, filtration, recrystallization, and various types of chromatography.

Various isomers can be isolated by conventional means by utilizing the physicochemical differences between isomers. For example, optical isomers can be separated using a general optical resolution method such as fractional crystallization or chromatography. In addition, optical isomers can be manufactured from appropriate optically active raw material compounds.

INDUSTRIAL APPLICABILITY

The compound of the present invention is useful as the active ingredient of a pharmaceutical preparation. Since it has PARP inhibitory action, it is particularly useful as a drug for preventing and treating inflammatory diseases (for example, chronic rheumatism, ulcerative colitis, Crone's disease, peritonitis, pleurisy and nephritis), autoimmune diseases (for example, type I diabetes), and diseases resulting from ischemic reperfusion injury (for example, cerebral hemorrhage, myocardial infarction, and organ transplants) in which PARP participates.

The action of the compound of the present invention was confirmed in the following pharmacological tests.

1. Acellular PARP inhibitory activity measurement tests (in vitro)

- 1) Test compounds of desired concentrations were reacted for three hours at 25°C in a reaction solution containing 82.5 mM tris-HCl (pH 8.0), 50 mM potassium chloride, 10 mM magnesium chloride, 5 mM dithiothreitol, 100 μ g/ml histone, 26 nM ³H-NAD and 0.06 units of human recombinant PARP.
- 2) The reaction was interrupted by adding 100 mM nicotinamide to the reaction solution.
- 3) The reaction solution was reacted with 0.5 mg anti-mouse IgG antibody-binding SPA beads, and enzyme activity was measured using Top Count (Packard).
- 4) The IC₅₀ was calculated for each compound as the test compound concentration that inhibited the ADP-ribose polymerization activity of PARP by 50%.

The compounds described in Embodiments 2, 10, 13, 16, 22, 39, 41, 50, 53, 56, 61, 63, 66, 67, 72 and 92 yielded IC₅₀ values of 7-50 nM. By way of contrast, the comparative compound, N'-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]-2-(4'-methoxyphenyl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide (J. Med. Chem., 33, 814-819 (1990), compound No. 21) did not demonstrate inhibitory activity with a value of 1000 nM.

2. Living cell PARP inhibitory activity measurement tests (in vitro)

- 1) J774.1 cells (mouse monocyte/macrophage cell strain) were prepared at a concentration of 5×10^5 cells/ml with 25 mM HEPES and a DMEM medium containing 10% fetal bovine serum and were cultured for 24 hours at 37°C in 5% CO₂.
- 2) Each test compound was prepared at a desired concentration using a 56 mM HEPES (pH 7.5) solution containing 28 mM potassium chloride, 28 mM sodium chloride, 2mM magnesium chloride, 0.01% digitonin and 26 nM ³H-NAD, and this was used as a reaction solution.
- 3) The DMEM medium was exchanged with the reaction solution described above and was cultured for 15 minutes at 37°C in 5% CO².
- 4) After the cells were washed with cold 5% trichloroacetic acid, they were dissolved in 2% SDS and 0.1 M NaOH and the radioactivity was measured.
- 5) The IC_{50} was calculated for each compound as the test compound concentration that inhibited the ADP-ribose polymerization activity of PARP by 50%.

The compound of the present invention also demonstrated favorable inhibitory activity in the in vitro tests described above.

3. Zymosan-induced peritonitis (in vivo)

- 1) Male Balb/c mice between 6 and 8 weeks of age (Charles River Japan) were used in the experiment
- 2) The mice were fasted and allowed to freely consume water from the evening before the day of testing.
- 3) Each test compound was suspended or dissolved in 0.5% methylcellulose.
- 4) Each test compound suspension or solution was orally administered to the Balb/c mice described above at 5 ml/kg so that the desired doses were achieved. A 0.5% methylcellulose solution, a solvent, was administered at 5 ml/kg to the negative and positive control groups.
- 5) Zymosan (Sigma) was suspended in physiological saline such that the concentration was 0.5 mg/ml, and this was intraperitoneally administered at a dose of 1 ml/mouse at the same time that the compounds were administered orally. Physiological saline was intraperitoneally administered at 1 ml/mouse to the negative control group.
- 6) Four hours after Zymosan administration, the abdominal cavity of each mouse was washed with

a 5 ml physiological saline solution containing 0.1% heparin, and the cells inside the abdominal cavity were collected.

- 7) The number of collected cells was measured using Celltalk (Nihon Kohden).
- 8) The ED30 as calculated for each compound as the test compound dose that suppressed the number of cells infiltrating the abdominal cavity due to Zymosan by 30%.

The compounds described in Embodiments 2, 10, 41, 50, 61 and 72 yielded ED30 values of 3-15 mg/kg. By way of contrast, the comparative compound, 2-(4'-nitrophenyl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide (WO97/04771, compound of Embodiment 11) did not demonstrate any action with a value of 30 mg/kg.

4. Collagen-induced arthritis (in vivo)

- 1) After 8 ml of 3 mg/ml bovine type II collagen (Collagen Research Society) and the same amount of FCA (Freund's complete adjuvant H37 Ra, DIFCO Laboratories) were adequately mixed, male DBA/1J mice (Charles River Japan) were immunized with $100 \,\mu$ l each under the skin of their tails.
- 2) The animals were additionally immunized in the same way after 21 days.
- 3) Defining the day of additional immunization as day 0, the body weights and the arthritis scores of each limb were measured at a frequency of twice per week. The arthritis scores were defined as follows. Simply stated, 0 indicated normal findings, 1 indicated reddening and mild swelling, 2 indicated moderate swelling, and 3 indicated severe swelling or ankylosis of the arthritic part.
- 4) The test compounds were suspended at concentrations of 1, 3, 10 and 30 mg/5 ml using 0.5% methylcellulose as a solvent, and oral administrations were given once daily at a dose of 5 ml/kg until day 21. A 0.5% methylcellulose solution, a solvent, was administered at 5 ml/kg to the negative and positive control groups.
- 5) The measurement results were expressed both as daily changes and as the area under the time-reaction curve (AUC: area under the curve). Steel's test was performed on the arthritis scores, while Dunnett's test was performed with regard to body weight fluctuations, and cases in which p-values were 0.05 or lower were considered significant.

The compounds of the present invention demonstrated favorable activity in the in vivo tests described above.

It was confirmed from the results of experiments 1 to 4 described above that the compound of the present invention has PARP inhibitory action, and it is clear that the compound is useful as a drug to prevent and treat diseases in which PARP participates.

A pharmaceutical composition containing one or more types of compound (I) of the present invention or pharmaceutically acceptable salts thereof as active ingredients can be prepared with an

ordinary method using pharmaceutical mediums and excipients, for example, that are ordinarily used in this field.

Administration may be either in the form of oral administration using pills, capsules, granules, powders or liquid formulations, or non-oral administration using intra-articular, intravenous or intramuscular injections, suppositories, ophthalmic solutions, ophthalmic ointments, percutaneous liquid formulations, ointments, percutaneous adhesive preparations, mucous membrane preparations, mucous membrane adhesive preparations or inhalants.

Tablets, powders or granules or the like are used as solid compositions for oral administration in the present invention. In such a solid composition, one or more active ingredients are mixed with at least one type of an inert excipient such as lactose, mannitol, glucose, hydroxypropylcellulose, microcrystalline cellulose, starch, polyvinylpyrrolidone or magnesium aluminometasilicate, for example. The composition may also contain inert additives including a lubricant such as magnesium stearate, a disintegrant such as carboxymethyl starch sodium or a solubilizing agent, for example, in accordance with conventional methods. Tablets or pills may be sugarcoated or coated with a gastric or enteric coating as necessary.

Liquid compositions for oral administration include pharmaceutically acceptable emulsions, liquid formulations, suspensions, syrups and elixirs, including generally used inert solvents such as purified water and ethanol. In addition to an inert solvent, this composition may contain adjuvants such as solubilizing agents, wetting agents or suspension agents, sweetening agents, flavoring substances, aromatic substances or antiseptic agents.

Injections for non-oral administration include aseptic aqueous or non-aqueous liquid formulations, suspensions and emulsions. Aqueous liquid formulations include, for example, distilled water for injection and physiological saline. Examples of non-aqueous solvents include propyleneglycol, polyethyleneglycol, vegetable oils such as olive oil, alcohols such as ethanol, and Polysorbate 80 (brand name). Such a composition may further contain an isotonizing agent, an antiseptic agent, a wetting agent, an emulsifier, a dispersant, a stabilizer or a solubilizing agent. These are sterilized by filtration through a bacteria filter or the blending or irradiation of a disinfectant, for example. These can also be used after manufacturing aseptic solid compositions by dissolving or suspending them in aseptic water or an aseptic injection solvent before use.

Solid, liquid and semisolid substances are used for mucous membrane preparations such as nasal preparations, and they can be manufactured in accordance with conventionally known methods. For example, a publicly known pH adjuster, an antiseptic agent, a thickening agent or an excipient is appropriately added and molded into a solid, liquid or semisolid shape.

Nasal preparations are administered using an ordinary spray apparatus, a nasal drop container, a tube or a nasal cavity insertion.

In the case of ordinary oral administration, an appropriate daily dose is approximately 0.001 to 100 mg per kg of body weight – preferably 0.1 to 10 mg/kg – and this is administered in one dose or is divided into 2 to 4 doses. In the case of intravenous administration, an appropriate daily dose is between approximately 0.0001 and 10 mg per kg of body weight, and this is administered once daily or is divided into multiple doses each day. Mucous membrane preparations are administered once daily or are divided into multiple doses each day at approximately 0.001 to 100 mg per kg of body weight. The dose is appropriately determined on a case-by-case basis while taking into consideration factors such as symptoms, age and sex.

BEST EMBODIMENTS OF THE INVENTION

The present invention will be described in further detail hereinafter with reference to embodiments. The compounds of the present invention are not limited to the compounds described in the embodiments below. The manufacturing methods for raw material compounds are shown in the reference examples. In addition, 2,3-diaminobenzoic acid ethyl ester was manufactured in accordance with the method described in US5380719.

Reference Example 1

A mixture of 6-methylnicotinic methyl ester, cinnamic aldehyde, acetic anhydride and glacial acetic acid was stirred for 12 hours at an external temperature of 120°C. A 6-(4-phenyl-1,3-butadiene)nicotinic acid methyl ester was then obtained as a colorless solid by after-treating and purifying the compound in accordance with conventional methods. FAB-MS(M+H)⁺: 266.

Reference Example 2

After 10% palladium-carbon was added to an ethyl acetate solution of (E)-6-styrylnicotinic acid methyl ester, the solution was stirred for five hours at room temperature in a hydrogen atmosphere at normal pressure. Crude 6-(2-phenethyl)nicotinic acid methyl ester was obtained as a colorless solid by filtering the reaction solution and removing the solvent. FAB-MS(M+H)⁺: 242.

Reference Example 3

Using 6-(4-phenyl-1,3-butadienyl)nicotinic acid methyl ester, crude 6-(4-phenylbutyl)nicotinic acid methyl ester was obtained as a light yellow and oily substance in the same manner as in Reference Example 2. FAB-MS(M+H)⁺: 270.

Reference Example 4

A 1 M sodium hydroxide aqueous solution was added to an ethanol solution of 6-(2-phenethyl)nicotinic acid methyl ester, and this was stirred for two hours at room temperature. After the reaction solution was removed at reduced pressure and the pH was adjusted to 3-4 with 6 M hydrochloric acid, the solution was separated to form crude 6-(2-phenethyl)nicotinic acid as a colorless solid. FAB-MS(M+H) $^+$: 228.

Reference Example 5

Using (E)-6-styrylnicotinic acid methyl ester, crude (E)-6-styrylnicotinic acid was obtained as a colorless solid in the same manner as in Reference Example 4. FAB-MS(M+H)⁺: 226

Reference Example 6

Using 6-(4-phenylbutyl)nicotinic acid methyl ester, crude 6-(4-phenylbutyl)nicotinic acid was obtained as a colorless solid in the same manner as in Reference Example 4. FAB-MS(M+H)⁺: 256 Reference Example 7

Concentrated sulfuric acid was added to a methanol solution of 5-chloro-3-nitroanthranilic acid, and after this was heat-refluxed for 16 hours, it was purified using a conventional method to form 5-chloro-3-nitroanthranilic acid methyl ester as a yellow solid. FAB-MS(M+H)⁺: 231

Reference Example 8

A catalytic reduction reaction was performed on 5-chloro-3-nitroanthranilic acid methyl ester in a mixed solvent of ethanol and ethyl acetate in the presence of 10% palladium-carbon in a hydrogen atmosphere to form 2,3-diamino-5-chlorobenzoic acid methyl ester as a brown solid. EI-MS(M⁺): 200.

Reference Example 9

After 2,3-diaminobenzoic acid methyl ester was reacted with thiophene-2-carbonyl chloride in THF in the presence of triethylamine and 4-dimethylaminopyridine, the solution was purified by a conventional method to form 2-amino-3-[(thiophene-2-ylcarbonyl)amino]benzoic acid methyl ester as a light gray powder.

Reference Example 10

After nicotinic acid was reacted with isobutyl chloroformate in a mixed solvent of triethylamine and THF, it was reacted with 2,3-diaminobenzoic acid methyl ester and then purified by a conventional method to form 2-amino-3-[(pyridine-3-ylcarbonyl)amino]benzoic acid methyl ester

as a light brown powder.

Reference Example 11

After 6-chloronicotinic acid, WSC-HCl and HOBT were added to a DMF solution of 2,3-diaminobenzoic acid methyl ester and reacted, the solution was purified by a conventional method to form 2-amino-3-[(2-chloropyridine-5-ylcarbonyl)amino]benzoic acid methyl ester as a light green powder.

Reference Example 12

After 2-amino-3-[(2-chloropyridine-5-ylcarbonyl)amino]benzoic acid methyl ester and acetic acid were reacted while heating, the solution was purified by a conventional method to form methyl 2-(2-chloropyridine-5-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxylate as a light brown powder.

Reference Example 13

After 2,3-diaminobenzoic acid methyl ester and 3-thiophenecarboxylic acid were reacted while heating in polyphosphoric acid prepared from diphosphorus pentoxide and phosphoric acid, the solution was purified by a conventional method to form methyl 2-(thiophene-3-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxylate as a brown powder.

Reference Example 14

After thiazole-2-carboxaldehyde and 2,3-diaminobenzoic acid methyl ester were reacted in methanol, the solution was treated with an acetonitrile solution of benzofuroxan and purified by a conventional method to form methyl 2-thiazole-2-yl-1H-benzimidazole-4-carboxylate as a light yellow solid.

Reference Example 15

Acetic acid, copper acetate (II) hydrate and water were added to a methanol solution of 2,3-diaminobenzoic acid methyl ester and 1H-pyrrole-2-carbaldehyde and heated. Immediately after boiling, copper salt was filtered out and dried under reduced pressure. An aqueous solution of sodium disulfide nonahydrate was added to an ethanol of the obtained copper salt and concentrated hydrochloric acid suspension of the obtained copper salt, this was filtered immediately after it was heated to a boil. A 1 M sodium hydroxide aqueous solution was added to the filtrate and the pH was adjusted to 6. After water was added, the solvent was vacuum-concentrated until the fluid volume was reduced by approximately one half. After the sediment that formed was filtered out, it was purified by a conventional method to form methyl 2-(1H-pyrrole-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxylate as a brown solid.

Reference Examples 16a and b

After methyl 2-benzo[b]thioephene-2-yl-1H-benzimidazole-4-carboxylate and dimethylformamide dimethylacetal were heat-refluxed and reacted for three hours in toluene, the solutions were purified by a conventional method to form methyl 2-benzo[b]thiophene-2-yl-1-methyl-1H-benzimidazole-4-carboxylate (16a) and methyl 2-benzo[b]thiophene-2-yl-3-methyl-1H-benzimidazole-4-carboxylate (16b) as colorless solids. FAB-MS(M+S)⁺: 323 (for both 16a and b). Reference Example 17

Methyl 2-(2-chloropyridine-5-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxylate was hydrolyzed at 50°C in ethanol and a 1 M sodium hydroxide aqueous solution to form 2-(2-chloropyridine-5-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxylic acid as a light brown powder.

Reference Example 18

Methyl 6-chloro-2-thiophene-2-yl-1H-benzimidazole-4-carboxylate was hydrolyzed in methanol and a 1 M sodium hydroxide aqueous solution to form 6-chloro-2-thiophene-2-yl-1H-benzimidazole-4-carboxylic acid as a colorless solid.

Reference Example 19

Here, 6-methylanthranilic acid was reacted with N-bromosuccinic acid imide in DMF, to form 5-bromo-6-methylanthranilic acid as a colorless solid EI-MS(M⁺): 229.

Reference Example 20

Here, 5-bromo-6-methyl-3-nitroanthranilic acid was obtained from 5-bromo-6-methylanthranilic acid in accordance with the method described in the reference (J. Med. Chem., 33, 814–819 (1990)). EI-MS(M⁺): 274.

Reference Example 21

A catalytic reduction reaction was performed on 5-bromo-4-methyl-3-nitroanthranilic acid (manufactured from 4-bromo-3-methylaniline in the same manner as the method described in the reference (J. Med. Chem., 30, 843–851 (1987)) in a sodium hydroxide aqueous solution in the presence of 10% palladium-carbon in a hydrogen atmosphere. After the reaction solution was filtered, it was made acidic with acetic acid and reacted with 2-thiophenecarbaldehyde in methanol while heating in the presence of copper acetate (II) hydrate. Copper salt was filtered out, and immediately after an aqueous solution of ethanol, concentrated hydrochloride and sodium disulfide nonahydrate

was added and heated to a boil, the solution was filtered. A 1 M sodium hydroxide aqueous solution was added to the filtrate, and this was purified by a conventional method to form 7-methyl-2-thiophene-2-yl-1H-benzimidazole-4-carboxylic acid as a colorless solid.

Reference Example 22

After 1-tert-butoxycarbonylpiperidine-4-carboxylic acid, WSC-HCl and HOBt were added to a DMF solution of 2,3-diaminobenzoic acid methyl ester, the solution was stirred overnight at room temperature. After the reaction solution was concentrated, water was added and extracted with ethyl acetate. A mixture of acetic acid and the crude product obtained by drying (anhydrous magnesium sulfate) and removing the extract was stirred while heating for one hour at 120°C. After the reaction solution was concentrated, chloroform was added and the solution was washed with a 1 M sodium hydroxide aqueous solution and dried (anhydrous magnesium sulfate). After this was concentrated, it was purified using silica gel column chromatography to form methyl 2-(1-tert-butoxycarbonylpiperidine-4-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxylate as a light peach-colored powder. Reference Example 23

CDI was added to a mixture of 2-(1-tert-butoxycarbonylpiperidine-4-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxylic acid and THF, and this was stirred for three hours at room temperature. Ammonia-saturated THF was added to the reaction solution, and this was stirred overnight at room temperature. After the reaction solution was vacuum-concentrated, water was added to the residue and extracted with ethyl acetate. After the organic layer was washed with a saturated saline solution and dried (anhydrous magnesium sulfate), the solvent was removed to form 2-(1-tert-butoxycarbonylpiperidine-4-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide as a white powder. FAB-MS(M+H)[†]: 360.

Reference Example 24

A mixture of 2-(1-tert-butoxycarbonylpiperidine-4-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide and trifluoroacetic acid was stirred overnight at room temperature. The solid obtained by vacuum-concentrating the reaction solution and adding ethyl acetate and isopropyl ether to the residue was filtered and washed with isopropyl ether to form a crude product of 2-(piperidine-4-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide-2-trifluoroacetate (26.6 g) as a white powder. FAB-MS(M+H)⁺: 245.

Using commercially available compounds or compounds known from literature, etc., the compounds of Reference Examples 25 and 26 shown in Table 1 were manufactured with the same method as in Reference Example 9 described above; the compounds of Reference Examples 27 to 31 shown in Table 1 were manufactured with the same method as in Reference Example 10; the com-

pounds of Reference Examples 32 to 43 shown in Table 1 were manufactured with the same method as in Reference Example 11; the compounds of Reference Examples 44 to 65 shown in Table 3 were manufactured with the same method as in Reference Example 12; the compound of Reference Example 66 shown in Table 3 was manufactured with the same method as in Reference Example 13; the compound of Reference Example 67 shown in Table 3 was manufactured with the same method as in Reference Example 15; the compound of Reference Example 74 shown in Table 4 was manufactured with the same method as in Reference Example 21; the compound of Reference Example 68 shown in Table 3 was manufactured with the same method as in Reference Example 22; and the compounds of Reference Examples 69 to 73 and 75 to 87 shown in Table 4 and the compounds of Reference Examples 88 to 89 shown in Table 2 were manufactured with the same method as in Reference Example 17 using corresponding raw materials. The structures and physicochemical data of the compounds of the reference examples are shown in Table 1 for the compounds of Reference Examples 9 to 11 and 25 to 43, in Table 2 for the compounds of Reference Examples 16a, 16b, 88 and 89, in Table 3 for the compounds of Reference Examples 12 to 15, 22 and 44 to 68, and in Table 4 for the compounds of Reference Examples 17, 18, 21 and 69 to 87. Embodiment 1

CDI (350 mg) was added to a TFH (20 ml) suspension of 2-(2-chloropyridine-5-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxylic acid (549 mg), and this was stirred for one hour at room temperature. Ammonia-saturated THF (15 ml) was added to the reaction solution, and this was stirred overnight at room temperature. The reaction solution was vacuum-concentrated and the residue was washed with water to form 2-(2-chloropyridine-5-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide (420 mg) as a white powder.

Embodiment 2

Methyl 2-(pyridine-4-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxylate (3.58 g) was added to liquid ammonia (35 ml) cooled to -50°C or less in a sealed metal tube, and this was then heated for three days at 140°C. After the reaction container was cooled to -50°C or less and opened, the reaction solution was concentrated and recrystallized from DMF-ethyl acetate to form 2-(pyridine-4-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide (2.58 mg) as a light brown powder.

Embodiment 3

Methyl 2-(2-chloropyridine-5-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxylate (640 mg) was added to liquid ammonia (15 ml) cooled to -50°C or less in a sealed metal tube, and this was then heated for three days at 140°C. After the reaction container was cooled to -50°C or less and opened, the reaction solution was concentrated. The residue was purified using silica gel column chromatography (chloroform-methanol) and then recrystallized from ethanol to form 2-(2-aminopyridine-5-yl)-1H-

benzimidazole-4-carboxamide (312 mg) as a light brown powder.

Embodiment 4

2-(2-chloropyridine-5-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide (250 mg) and phenylpropylamine (2 ml) were stirred overnight at 100°C. After the reaction mixture was diluted with chloroform, it was purified using silica gel column chromatography (hexane-ethyl acetate) and then recrystallized from isopropanol to form 2-(2-phenylpropyl aminopyridine-5-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide (215 mg) as a colorless powder.

Embodiment 5

2-(2-chloropyridine-5-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxylic acid (200 mg) and a 40% methylamine aqueous solution (2 ml) were heated for eight hours in a sealed tube at 100°C. After the reaction mixture was diluted with water, a 1 M sodium hydroxide aqueous solution was added. After the aqueous layer was washed with chloroform, it was adjusted to pH5 by adding a 1 M hydrochloric acid aqueous solution, and a crude product (189 mg) was obtained by filtering out and drying the precipitated solid. TFH (10 ml) and CDI (148 mg) were added to the obtained crude product (157 mg), and this was stirred for five hours at room temperature. Anmonica-saturated THF (20ml) was added to the reaction solution. Water was added to the reaction solution, and the precipitated solid was filtered out and washed with water to form 2-(2-methylaminopyridine-5-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide (78 mg) as a light brown powder.

Embodiment 6

Sodium methoxide (357 mg) was added to a DMF (6 ml) solution of 2-(2-chloropyridine-5-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide (600 mg) and phenethyl mercaptan (609 mg), and this was stirred for 1.5 hours at 65°C. After the reaction mixture was diluted with water, it was adjusted to pH4 by adding a 1 M hydrochloric acid aqueous solution. After the precipitated solid was filtered out, it was recrystallized from THF-methanol to form 2-(2-phenethyl sulfonyl pyridine-5-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide (466 mg) as a colorless needle crystal.

Embodiment 7

Potassium tert-butoxide (tBuOK, 740 mg) was added to a DMF (6 ml) solution of 2-(2-chloropyridine-5-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide (600 mg), benzyl alcohol (595 mg) and 18-crown-6 (71 mg), and this was stirred for eight hours at 95°C. After 18-crown-6 (291 mg) and

tBuOK (246 mg) were added to the reaction solution and stirred for 14 hours at 95°C, 18-crown-6 (291 mg) and tBuOK (246 mg) were once again added and stirred for 5 hours at 95°C. After the reaction mixture was diluted with water, it was adjusted to pH 4 by adding a 1 M hydrochloric acid aqueous solution. After the precipitated solid was filtered out, it was recrystallized from THF-methanol to form 2-(2-benzyloxypyridine-5-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide (324 mg) as a colorless needle crystal.

Embodiment 8

Methyl 2-(2-chloropyridine-5-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxylate (767 mg) and a 28% sodium methoxide-methanol solution (10 ml) were heated overnight at 140°C in a sealed tube. After the reaction mixture was concentrated and was diluted with water, it was adjusted to pH6 by adding a 1 M hydrochloric acid aqueous solution. A crude product (287 mg) was obtained by filtering out and drying the precipitated solid. THF (10 ml) and CDI (280 mg) were added to the obtained crude solid, and this was stirred for two hours at room temperature. THF saturated with ammonia (20 ml) was added to the reaction solution, and this was stirred for two days at room temperature. After the solid obtained by concentrating the reaction solution and adding water was filtered out, it was purified using silica gel column chromatography (chloroform-methanol) and then recrystallized from DMF-ethyl acetate to form 2-(2-methoxypyridine-5-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide (128 mg) as a light brown powder.

Embodiment 9

Sodium triacetoxyborohydride (1.20 g) was added to a mixture of a crude product of 2-(pyridine-4-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide-2-trifluoroacetate (767 mg), dodecanal (0.54 ml), acetic acid (5 drops) and 1,2-dichloroethane (10 ml), and this was stirred for one hour at room temperature. After saturated sodium bicarbonate aqueous solution was added to the reaction solution and extracted with chloroform, the organic layer was dried (anhydrous magnesium sulfate) and condensed, and the obtained residue was purified using silica gel column chromatography (chloroform-methanol) to form 2-(1-dodecylpiperidine-4-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide (554 mg). The obtained compound was dissolved in methanol, and 117 mg of fumaric acid was added. The crystals that formed were recrystallized (methanol-ethyl acetate) to form 2-(1-dodecylpiperidine-4-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide 1/2 fumarate (510 mg) as a white powder.

Embodiment 10

A mixture of a crude product of 2-(piperidine-4-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide-2-

trifluoroacetate (700 mg), 3-phenoxypropylbromide (215 mg), potassium carbonate (1.4 g), potassium iodide (150 mg) and DMF (13 ml) was stirred overnight at room temperature. After water was added to the reaction solution and extracted with ethyl acetate, the organic layer was washed with a saturated saline solution. After the extract was dried (anhydrous magnesium sulfate) and condensed, it was purified using silica gel column chromatography (chloroform-methanol) to form 2-[1-(3-phenoxypropyl)piperidine-4-yl]-1H-benzimidazole-4-carboxamide (289 mg) as a white powder. Embodiment 11

N,N-diisopropylethylamine (1 ml) and p-toluene sulfonyl chloride (264 mg) were added to a dichloromethane (10 ml) suspension of a crude product of 2-(piperidine-4-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide-2-trifluoroacetate (483 mg), and this was stirred for 30 minutes at room temperature. After a sodium hydrogen carbonate aqueous solution was added to the reaction solution and extracted with chloroform, the organic layer was dried. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified using silica gel column chromatography (chloroform-methanol) and then recrystallized (chloroform-methanol-ethyl acetate) to form 2-(1-toluene-4-sulfonylpiperidine-4-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide (152 mg) as a white powder.

The compounds of Embodiments 12 to 93 shown in Tables 5 to 8 were manufactured with the same methods described in Embodiments 1 to 11 above using corresponding raw materials. The structures of the compounds of the embodiments are shown in Tables 5 to 8, and physicochemical data are shown in Table 9.

In addition, the structures of other compounds of the present invention are shown in Tables 10 to 13. These can be easily synthesized by using the manufacturing methods described above, the methods described in the embodiments, methods that are self-evident to persons skilled in the art, or variations of these methods.

The following abbreviations are used in the tables. Rex: reference example number, Ex: embodiment number, Cmpd: compound number, Str: structural formula, Me: methyl, Et: ethyl, tBu: tert-butyl, Boc: tBuO-CO-, Ph: phenyl, Bn: benzyl, cHex: cyclohexyl, Ac: acetyl, Sal: salt (HCl: hydrochloride; Ox: oxalate; Fu: fumarate; no description: free form), Syn: manufacturing method (numbers indicate the embodiment numbers of compounds manufactured in the same manner), Dat: physicochemical data (F: FAB-MS(M+H) $^+$; FN: FAB-MS(M-H) $^+$; NMR: δ (ppm) of 1 HNMR peaks in DMSO-d₆).

[see source for formula and tables]

Table 1

[see source for formula and table] Table 3

[see source for formula and table]

[see source for formula and tables]

Table 5

[see source for formula and table]

[see source for formula and table] Table 8

[see source for tables]

[see source for formula and tables]

[see source for formula and table]

[see source for formulas and tables]

Table 12

SCOPE OF THE CLAIMS

1. A benzimidazole derivative represented by general formula (I) or (II) or a salt thereof.

[see source for formulas]

(The symbols in the formulas have the following meanings.

R¹: H, lower alkyl, halogen or a lower alkyl group substituted with halogens;

R²: H, lower alkyl or a CO-lower alkyl group;

A: substitutable heterocyclic group; however, when the heterocycle is a non-aromatic heterocycle containing nitrogen, the heterocycle has between 1 and 4 groups selected from group G^1 ;

Group G^1 : group represented by formula (i) $-X^0-Y^2-Z^1$, (ii) $-X^0-Y^3-Z^3$, (iii) $-X^0-Y^5-Z^2$, (iv) $-X^1-Y^1-Z^1$, (v) $-X^1-Y^4-Z^3$, (vi) $-X^1-Y^5-Z^2$, (vii) $-X^2-Y^6-Z^3$ or (viii) $-X^2-Y^5-Z^2$;

X⁰: bond;

 X^1 : C_{1-8} alkylene or CO- C_{1-7} alkylene;

 X^2 : C_{9-12} alkylene, CO- C_{8-12} alkylene, C_{2-12} alkenylene, C_{2-12} alkynylene, CO- C_{2-12} alkynylene;

Y¹: CO, N(R³), CON(R³) or a bond; R³: H, lower alkyl or CO-lower alkyl group;

Y²: CO₂ or group described in Y¹;

Y³: O, S, N(R³)CO, O-CONH, NHCO₂, NHCONH, NHCSNH, CONHNH, NHNHCO, O-COCO₂, O-COCONH, NHCOCO₂, NHCOCONH, C(NH)NH, C(N-CN)NH, NHN(NH)NH, NHC(N-CN)NH, SO₂-O, SO₂NH, SO₂NHNH or P(O)(OR³)O;

Y⁴: CO₂ or group described in Y³;

Y⁵: SO, SO₂, O-CO, N(R³)CO₂, NHSO₂ or NHNHSO₂;

Y⁶: group described in Y¹ or Y⁴;

Z¹: heterocyclic group which may have substituents bonding with carbon atoms, which are ring atoms;

- Z²: lower alkyl which may have substituents, cycloalkyl which may have substituents, aryl which may have substituents, or a heterocyclic group which may have substituents;
- Z^3 : H or a group described in Z^2 .)
- 2. A benzimidazole derivative or a salt thereof described in Claim 1 of the Scope of the Patent Claims selected from a group comprising 2-(thiophene-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide, 2-[1-(3-phenoxypropyl)piperidine-4-yl]-1H-benzimidazole-4-carboxamide, 2-(pyridine-4-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide, 2-{1-[3-(thiophene-2-yl)propyl]piperidine-4-yl}-1H-benzimidazole-4-carboxamide, 2-{1-[3-(2-chlorophenoxy)propyl]piperidine-4-yl}-1H-benzimidazole-4-carboxamide and 2-[1-(3-phenyl-2-propane-1-yl)piperidine-4-yl]-1H-benzimidazole-4-carboxamide.
- 3. A pharmaceutical composition comprising a benzimidazole derivative or a salt thereof described in Claim 1 of the Scope of the Patent Claims and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 4. A pharmaceutical composition according to Claim 3 of the Scope of the Patent Claims, which is a PARP inhibitor.
- 5. A pharmaceutical composition according to Claim 4 of the Scope of the Patent Claims, which is a drug for preventing or treating inflammatory diseases.
- 6. A pharmaceutical composition according to Claim 5 of the Scope of the Patent Claims, which is a drug for preventing or treating chronic rheumatism.

[see source for International Search Report]

[see source for International Search Report]

[see source for International Search Report]